Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G.-A. Martini

Eine Untersuchung über die Ausscheidung von freiem Cortisol im Harn von Patienten mit akuter Leberparenchymschädigung unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Kohlenhydrattoleranz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Wil Wortmann

aus Mainz

Marburg 1969

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G.-A. Martini

Eine Untersuchung über die Ausscheidung von freiem Cortisol im Harn von Patienten mit akuter Leberparenchymschädigung unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Kohlenhydrattoleranz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Wil Wortmann

aus Mainz

Marburg 1969

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 30.1.1969
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof.Dr.W.Straub
Referent: Priv.Doz.G.Strohmeyer
Korreferent: Prof.Dr.G.A.Martini

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung und Problemstellung..... 4

II. Wirkung und Stoffwechsel der Glucocorticoide

1. Wirkung des Cortisols auf den Kohlenhydratstoffwechsel..... 6

2. Cortisolmetabolismus bei normaler Leberfunktion:

a. Sekretion von Cortisol..... 8

b. Regulation der NNR-Sekretion..... 10

c. Cortisol im Plasma..... 12

d. Quantitative Verteilung der Cortisolausscheidung..... 14

e. Cortisolabbau..... 15

f. Cortisolausscheidung durch die Niere..... 20

III. Eine Untersuchung über die Ausscheidung von freiem Cortisol im Harn von Patienten mit akuter Leberparenchymschädigung unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Kohlenhydrattoleranz

1. Methodik:

a. Planung und Anordnung der Versuche..... 24

b. Fluorometrische Bestimmung des freien Cortisols im Urin..... 26

c. Der Glucose-Corticoidtest..... 29

d. Mathematisch-statistische Auswertung..... 31

2. Ergebnisse..... 33

3. Diskussion der Ergebnisse..... 41

IV. Zusammenfassung..... 48

V. Literaturverzeichnis..... 49

I. Einleitung und Problemstellung

Schädigungen der Leberfunktion haben tiefgreifende Stoffwechselstörungen zur Folge, die in ihrem pathogenetischen Ablauf bis heute nur teilweise bekannt sind. Ein besonderes Kapitel stellen die Wechselwirkungen zwischen Leberfunktion und Funktion der endokrinen Organe dar. Es ist bekannt, daß Änderungen des Lebermetabolismus sowohl Struktur und Aktivität endokriner Organe, zum Beispiel der Keimdrüsen und der Nebennierenrinde, als auch die Wirkung ihrer Sekretionsprodukte beeinflussen (P o p p e r und S c h a f f n e r [62]). Darüber hinaus scheinen aber auch die Tätigkeit und Struktur der Leber durch Veränderungen des hormonalen Milieus beeinträchtigt zu werden.

Die metabolischen Umsetzungen der Hormone mit Steroidstruktur werden fast ausschließlich durch Enzymsysteme der Leberzellen bewirkt (B i r k e [7], H ü b e n e r und S t a i b [42], C o p e [16]). Es ist deshalb zu erwarten, daß bei Leberkrankheiten Störungen im Steroidhormonhaushalt auftreten. Die Steroidhormone haben bekanntlich nicht nur spezifische, sondern zum Teil auch lebenswichtige Funktionen bei der Steuerung der im menschlichen Organismus ablaufenden Stoffwechselvorgänge. Eine genaue Kenntnis ihrer möglicherweise bei Leberkrankheiten auftretenden metabolischen Veränderungen ist deshalb zur Erklärung sowohl von klinischen als auch von eventuell nur laborchemisch faßbaren Krankheitssymptomen eine notwendige Voraussetzung.

Im Rahmen von Untersuchungen zur weiteren Aufklärung der genannten Wechselwirkungen zwischen Leberfunktion und endokrinen Organen wird in dieser Arbeit versucht, Aufschlüsse über die glucocorticoide Partialfunktion der Nebennierenrinde in der akuten Phase einer Leberparenchymschädigung zu erhalten. Darüber hinaus wurde die Frage gestellt, ob sich eventuell hepatogene Abbaustörungen der Glucocorticoide mit bekannten

Änderungen der Kohlenhydrattoleranz bei solchen akuten Krankheitszuständen korrelieren lassen. Auf die theoretischen Überlegungen hierzu müssen wir später noch genauer eingehen.

Methodisch haben wir zur Erfassung möglicher Störungen im Glucocorticoidhaushalt die quantitative Bestimmung des unkonjugierten Cortisols im Urin nach dünnschichtchromatographischer Isolierung angewandt. Die Endpunktbestimmung wurde fluorometrisch vorgenommen (G e r d e s und S t a i b [36]). Die direkte quantitative Bestimmung von unkonjugiertem Cortisol im Urin ist ein wesentlich empfindlicherer Parameter für Veränderungen im Glucocorticoidhaushalt als die Messung der 17-Hydroxy- und 17-Ketosteroide in Form der Porter-Silber- oder Zimmermann-chromogene. Darauf ist in letzter Zeit von einer Reihe von Autoren hingewiesen worden (C o p e und B l a c k [18], C o p e und H a r r i s o n [19], R o s n e r und Mitarbeiter [65], S l a u n w h i t e und Mitarbeiter [72]). Nach R o s n e r und Mitarbeiter [65] und auch S l a u n w h i t e und Mitarbeiter [72] liegt die Bedeutung darin, daß die durch die Niere ausgeschiedenen, unkonjugierten Harnglucocorticoide als direktes Maß der nicht eiweißgebundenen, biologisch aktiven Plasmaglucocorticoide angesehen werden können. Bei normaler Nierenfunktion kann aus einer Bestimmung im Harn dann auf die Glucocorticoidaktivität während des Zeitraumes der Harnsammlung geschlossen werden. Kurzzeitige Anstiege des Plasmacortisols werden indirekt so besser erfaßt.

Die Prüfung der Glucosetoleranz im akuten Stadium der Leberparenchymschädigung haben wir bei den untersuchten Patienten mit Hilfe des Glucose-Corticoid-Testes vorgenommen (F a j a n s and C o n n [30], F i e g e l und Mitarbeiter [31]).

II. Wirkung und Stoffwechsel der Glucocorticoide

Bevor die methodischen Einzelheiten und Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen geschildert und interpretiert werden, soll ein Überblick über die normalen Verhältnisse der Glucocorticoidsekretion, den Metabolismus und die Ausscheidungsverhältnisse nach den bisher vorliegenden Kenntnissen der Literatur gegeben werden.

Vorangestellt sei eine Zusammenstellung der wesentlichen bis jetzt bekannten Wirkungen des Cortisols auf die im menschlichen Organismus ablaufenden Stoffwechselvorgänge und deren Folgen soweit der Kohlenhydratstoffwechsel betroffen ist.

1. Wirkungen des Cortisols auf den Kohlenhydratstoffwechsel

Seit in den Jahren 1937 bis 1950 neben der Reingewinnung anderer lebenswichtiger Steroidhormone auch die Isolierung des Cortisols (Compound F) durch die Arbeitsgruppe um R e i c h s t e i n [64], W i n t e r s t e i n e r und P f i f f n e r [83] gelang, konnte durch zahlreiche Untersuchungen der Syntheseweg dieses Hormons sowie sein Abbauweg im menschlichen Organismus fast vollständig geklärt werden. In den vergangenen drei Jahrzehnten gelang es dagegen nicht, den Wirkungsmechanismus des Cortisols im menschlichen Organismus aufzuzeigen. Die Stoffwechselwirkungen konnten jedoch klar definiert werden.

Der Hauptangriffspunkt des Cortisols liegt im organischen Stoffwechsel. Hier beeinflußt das Hormon die Neubildung von Glucose aus Lipoiden und Proteinen, wobei die dafür erforderlichen Stoffwechselreaktionen aktiviert und gesteigert werden (H ü b e n e r [41]). Die Folge ist eine vermehrte Glucosebildung und -abgabe in das Blut. Da als Ausgangssubstanz der Glucoseneubildung Nicht-Zucker dienen, wird diese Cortisolwirkung als Gluconeogenese bezeichnet, im Ge-

gensatz zur Glucogenese, die durch eine Glucosevermehrung vorwiegend aus Glykogen gekennzeichnet ist. Auch die Glucogenese ist unter Cortisoleinfluß vermehrt (H e n n i n g , S e i f f e r t und S e u b e r t [40]). Ob zusätzlich noch eine verminderte Glucoseutilisation in der Peripherie stattfindet, läßt sich nach dem gegenwärtigen Stand der Forschungen nicht eindeutig sagen; auf jeden Fall käme ihr nur eine geringe Bedeutung zu (C r e u t z f e l d t und D e u t i c k e [20], A s h m o r e , C a h i l l und H a s t i n g s [1]).

Die aus den geschilderten Stoffwechselvorgängen resultierende Erhöhung des Blutglucosespiegels, sowie die Vermehrung des Leberglycogens infolge gesteigerter Gluconeogenese aus Leberprotein, gaben dem Hormon die Bezeichnung Glucocorticoid und charakterisieren seine diabetogene Stoffwechselwirkung.

Betrachtet man die Auswirkungen der veränderten Kohlenhydratstoffwechsellage auf den menschlichen Organismus, so zeigt mit dem Anstieg der Plasmaglucose unter der zuckermobilisierenden Eigenschaft des Cortisols auch das antagonistisch wirkende Insulin und seine Sekretion im Pancreas einen entsprechenden Anstieg (S c h w a r z und Mitarbeiter [70]). Zuckerbildung und Zuckerverbrauch halten sich die Waage. Daher finden sich bei gesteigerter Glucosebildung keine diabetischen Symptome solange die Reserve der Insulinproduktion ausreicht. Auf diese Tatsache weisen auch K l i n k und E s t r i c h [48] hin, die bei Cushingpatienten einen entsprechend erhöhten Insulinspiegel fanden. Erst die zunehmende Erschöpfung des Inselorgans verursacht das Auftreten diabetischer Symptome, einer Hyperglycaemie und Glucosurie. Daraus folgt, daß Cortisol nicht primär, wohl aber potentiell und sekundär diabetogen wirken kann, dann nämlich, wenn ein absoluter oder relativer Insulinmangel besteht.

Was den Wirkungsmechanismus und direkten Angriffspunkt

des Cortisols im menschlichen Stoffwechsel betrifft, gelang zwar bisher seine Aufklärung nicht, jedoch hat Hübener [41] durch Versuche an Mikroorganismen wichtige Hinweise über einen möglichen Wirkungsmechanismus mitteilen können. Er stellte fest, daß unter Cortisolzufuhr auch Mikroorganismen eine gesteigerte Gluconeogenese aufweisen, daß aber die verantwortlichen Enzyme nicht direkt beeinflußt werden; vielmehr wird eine verstärkte Synthese der dafür verantwortlichen Enzyme ausgelöst: Cortisol wirkt als Enzyminduktor bzw. Enzymrepressor. Diese These wird heute von zahlreichen Autoren unterstützt, so z.B. von Karlson und Sekeris [47], Sekeris [71] und durch neue Theorien über einen speziellen Angriffspunkt primär an Genom, wie sie Karlson [46] aufgestellt hat, erweitert. In Analogie zu Hübeners Befunden und Karlsons Hypothese wird wahrscheinlich, daß Cortisol auch im menschlichen Organismus als Induktor ganzer Enzymgruppen auftritt, die Protein in Glucose umwandeln (Degenhardt, Hübener und Alster [27]). Da aber bei Stoffwechseluntersuchungen am Menschen hierfür noch keine Beweise gefunden werden konnten, muß diese Frage offen bleiben.

2. Cortisolmetabolismus bei normaler Leberfunktion

a) Sekretion von Cortisol

Schätzungen der täglichen Cortisolsekretion der menschlichen Nebennierenrinde wurden erstmals durch Cope und Black [16] an Hand von Messungen der Corticolmetaboliten im 24-Stundenharn vorgenommen. Die von ihnen ermittelten Ergebnisse der täglichen Cortisolausschüttung betrugen im Durchschnitt für Männer 14,5 mg, für Frauen 12 mg; die Schwankungsbreite lag zwischen 5,o und 27,9 mg. Ihren Untersuchungen folgte eine Reihe weiterer Messungen, die infolge empfindlicherer Methoden, exaktere Ergebnisse zuließen. Danach ist ein Durchschnittswert von 16,2 mg $\pm$ 5,7 mg für die tägliche Cortisolsekretion

anzunehmen. (M l y n a r y k und Mitarbeiter [55], F l o a d und Mitarbeiter [33], L a y n e und Mitarbeiter [49], M i g e o n , G r e e n und E c k e r t [52]).

Bezüglich der Mengenverteilung und des Verhältnisses der Cortisolsekretion zu Sekretionsraten anderer Nebennierenrinden-Hormone ließen sich wichtige Ergebnisse erzielen. A y r e s und Mitarbeiter [2] fanden, daß im Gegensatz zu manchem Tierspezies die Cortisolsekretion des Menschen bei weitem die Sekretion aller anderen Nebennierenrinden-Hormone übertrifft. Bezogen auf die neben Cortisol wichtigsten Nebennierenrinden-Hormone, Corticosteron und Aldosteron, liegen die Werte der Corticosteronsekretion zehnmal, die der Aldosteronsekretion hundertmal unter denen der Cortisolsekretion. Nach Mitteilungen von V o e g t und W e l l e r [81] soll der prozentuale Anteil der Cortisolausschüttung an der Gesamtausschüttung aller Nebennierenrinden-Hormone unter physiologischen Bedingungen allein 70 % ausmachen.

Verfolgt man die Cortisolsekretion innerhalb 24 Stunden an Hand des freien Cortisols im Plasma, dann läßt sich eine mit den Tageszeiten parallel gehende Schwankung des Cortisolplasmaspiegels feststellen. Einen besonderen Schwankungstyp, der sich durch einen regelmäßigen Tagesrhythmus auszeichnet, teilten erstmals B l i s s und Mitarbeiter [9] mit. Sie fanden bei der Bestimmung des 17-Hydroxy-Corticosteroid-Spiegels im Plasma große tageszeitliche Unterschiede. Die höchsten gemessenen Mittelwerte wurden in der Regel um 8 Uhr am Morgen festgestellt. Im Laufe des Tages fiel der Steroidspiegel dann stärker ab, so daß er um die Mittagszeit durchschnittlich um 8 µg niedriger lag als morgens. Während des Nachmittags und Abends wurde der Abfall immer geringer. Ein ähnlicher Tagesrhythmus wurde auch von G e m z e l l [35] und E n g e l und Mitarbeiter [29] gefunden.

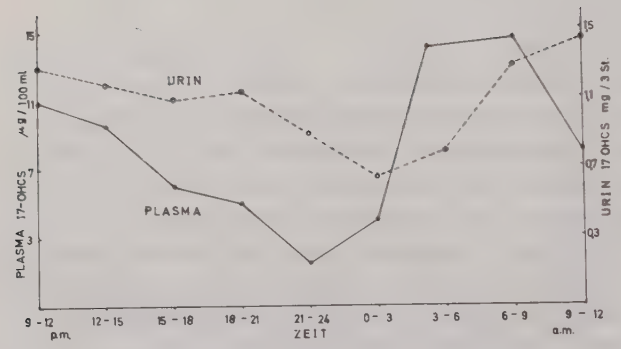


Abb. 1: 17-Hydroxy-Cortisoltagesrhythmus im Blut und im Urin (nach D o e , F l i n k und G o o d s e l l 28)

Wenn man die 17-Hydroxy-Corticosteroide des Plasmas in Prozenten der gemessenen Tagesmittelwerte angibt, dann erhält man eine übersichtliche Darstellung des jeweiligen Schwankungsausmaßes zu einer bestimmten Tageszeit. D o e , F l i n k und G o o d s e l l [28], die ihre Messungen in der geschilderten Art umrechneten, kamen zu folgenden Ergebnissen: Um 6 Uhr morgens beträgt der 17-Hydroxy-Corticosteroidspiegel 126 %, um 9 Uhr 123 %, um 15 Uhr 88 % und um 21 Uhr 54 %. Die Abbildung 1, die der gleichen Arbeit entnommen ist, faßt die wichtigsten Ergebnisse des 17-Hydroxy-Corticosteroidtagesrhythmus graphisch zusammen. Über die Bedeutung dieses Vorganges für die Bestimmung von freiem Cortisol soll bei der Besprechung der dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungsmethode eingegangen werden.

b) Regulation der Nebennierenrinden-Sekretion

Wenn nach den auslösenden Ursachen der rhythmischen Cortisolsekretion gesucht wird, steht die Frage nach

dem Regulationsmechanismus der Nebennierenrinden-Sekretion an erster Stelle. Wir wissen heute, daß die Nebennierenrinde durch das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) des Hypophysenvorderlappens gesteuert wird. ACTH wirkt fast ausschließlich auf die zona fasciculata und reticularis der Nebennierenrinde und damit auf die Produktionsstätten des Cortisols und Corticosterons, der beiden wichtigsten Glucocorticoide des Menschen, während die Aldosteronsekretion kaum beeinflußt wird (R a u s c h k o l b , F a r r e l l und K o l e t s k y [63]).

Die ACTH-Sekretion ihrerseits steht, wie die meisten hypophysären Tropine, unter dem Einfluß einer Neurosekretion aus dem Hypothalamus. In bestimmten Kerngebieten wird dort ein Hormon gebildet, das erstmals von S a f f r a n und S c h a l l y [66] im Jahre 1955 bei Studien an Oxytocinpräparaten nachgewiesen werden konnte. Dieses Neurohormon wurde Corticotropin-Releasing-Faktor (CRF) genannt und hat schon in kleinsten Mengen eine ACTH-stimulierende Wirkung auf den Hypophysenvorderlappen.

Wird vermehrt ACTH in das Plasma ausgeschüttet, dann steigt die Cortisolproduktion der Nebennierenrinde an. Die Folge ist ein erhöhter Cortisolplasmaspiegel. Damit die Cortisolproduktion jedoch keine unphysiologische Steigerung erfährt, bestehen zwei Regulationsmechanismen, dem entgegenzuwirken. Erstens wirkt ein erhöhter Cortisolplasmaspiegel, zweitens ein erhöhter ACTH-Spiegel hemmend auf die ACTH-Sekretion der Hypophyse oder eventuell, was heute noch diskutiert wird, auf die CRF-Sekretion des Zwischenhirns (H ü b e n e r und S t a i b [43]). Damit besteht ein Regelkreis zwischen den zentralen Steuerorganen und dem peripheren Sekretionsorgan, der den Cortisolplasmaspiegel immer auf dem entsprechenden physiologischen Niveau hält.

c) Cortisol im Plasma

Sehr kleine Schwankungen des freien Cortisolplasmaspiegels werden durch Bindung an bestimmte Eiweißkörper ausgeglichen. S l a u n w h i t e und S a n d b e r g [73] fanden im menschlichen Plasma ein spezifisches Protein der α-Globulinfraktion, welches bei physiologischen Konzentrationen Cortisol sechstausendmal stärker bindet als Albumin und gaben ihm den Namen "Transcortin". Schon normalerweise bindet es etwa 95 % des zirkulierenden Plasmacortisols und hält, soweit seine Bindungskapazität ausreicht, den freien Cortisolanteil im Plasma auf einem konstanten Wert. Die Bindungsmöglichkeit des Transcortins erschöpft sich aber bereits bei einem Cortisolspiegel von 20 - 30 µg % (B e i s e l , D i r a i m o n d o und C h a o [5], M i l l s und Mitarbeiter [54]). Steigt das Gesamtcortisol im Plasma stärker über den Normalwert von 15,9 µg % an, dann reicht die Aufnahmefähigkeit des Transcortins nicht mehr aus, und es erfolgt Bindung an Albumin (B e i s e l und Mitarbeiter [4]). Diese Bindung ist jedoch wesentlich weniger intensiv und spezifisch als die an Transcortin, da viele Substanzen (Sulfonamide, nicht veresterte Fettsäuren, einige Metallionen u.a.) je nach Zahl ihrer polaren Gruppen ebenso leicht an Albumin gebunden werden (C h e n , M i l l s und B a r t t e r [15]).

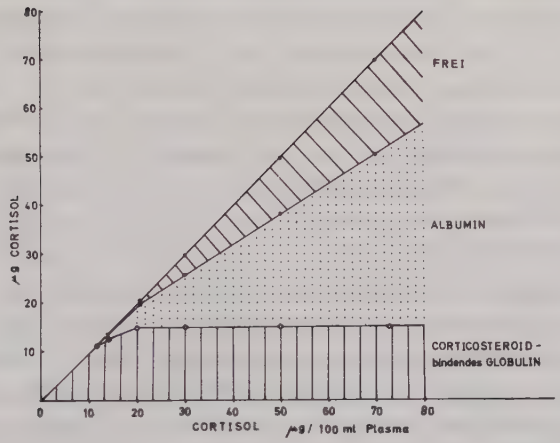


Abb. 2: Cortisolbindung im Plasma bei steigender Konzentration
(nach D a u g h a d a y und M a r i z [26])

Abbildung 2, die einer Arbeit von D a u g h a d a y und M a r i z [26] entnommen ist und auf zahlreichen Untersuchungen von D a u g h a d a y beruht, gibt die gefundenen Ergebnisse wieder (D a u g h a d a y [22], D a u g h a d a y [23], D a u g h a d a y, H o l l o s z y und M a r i z [25]). Sie zeigt, daß nach gesättigter Transcortinbindung mit steigender Cortisolzufuhr eine stärkere Bindung an Albumin erfolgt, diese Albuminbindung aber nicht ausreicht, den freien Cortisolspiegel des Plasmas auf einem bestimmten Niveau zu halten, sondern, daß die Menge an freiem Cortisol bei steigender Zufuhr linear zunimmt.

Diesem Vorgang kommt große Bedeutung für die biologische Wirksamkeit im Organismus und für die Ausscheidung des nicht metabolisierten Cortisols durch die Niere zu, da nach vorherrschender Meinung nur das freie, nicht proteingebundene Cortisol die Fähigkeit

zu leichter Diffusion durch Membranen hat, und damit die Möglichkeit, sowohl biologisch aktiv zu sein als auch direkt über die Niere ausgeschieden zu werden (S c h e d l und Mitarbeiter [69]). Der Proteinbindung kommt also eine zweifache Funktion zu: Erstens die biologische Aktivität des Cortisols mitzubestimmen, zweitens die direkte Ausscheidung von freiem Cortisol zu beeinflussen. Das wurde auch durch Untersuchungen an Schwangeren bestätigt (B o o t h und Mitarbeiter [10] , C o p e und B l a c k [17]).

Ob die Bindung an Erythrozyten und Leukozyten, die normalerweise 30 % des Gesamtcortisols im Blut ausmacht, ebenfalls einen Einfluß auf den freien Cortisolspiegel ausübt, bleibt gegenwärtig noch ungewiß, scheint jedoch kaum bedeutend (B e i s e l und Mitarbeiter [4]).

d) Quantitative Verteilung der Cortisolausscheidung

Vor Betrachtung des Cortisolmetabolismus in der Leber und der Ausscheidung durch die Niere soll ein kurzer Hinweis auf die Ausscheidungsverhältnisse des Cortisols im menschlichen Organismus gegeben werden.

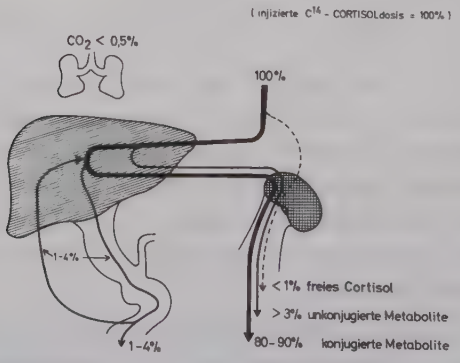


Abb. 3: Ausscheidungswege von markiertem Cortisol (nach S c h e d l [67])

S c h e d l [67] hat in seiner Arbeit "Steroidhormone Metabolismen in Liver Disease" eine übersichtliche Zusammenstellung der durch Isotopenuntersuchungen gewonnenen Ergebnisse der Cortisolausscheidung in Form einer Graphik gegeben, die als Abbildung 3 in die vorliegende Arbeit übernommen wurde. Daraus geht eindeutig hervor, daß fast die gesamte Cortisolmenge erst nach Leberpassage in der Niere ausgeschieden wird, und zwar zu 80 - 90 % als konjugierte und zu 3 % in Form unkonjugierter Metabolite. Nur weniger als 1 % werden als freies Cortisol direkt unter Umgehung der Leber in den Harn ausgeschieden, während 1 - 4 % nach Leberpassage via Galle in den Darm gelangen, zum Teil dort rückresorbiert (enterohepatischer Cortisolkreislauf) und zum Teil ausgeschieden werden. Der über die Lunge abgeatmete Anteil von 0,5 % ist praktisch bedeutungslos.

e) Cortisolabbau

Nach allen bisher gewonnenen Untersuchungsergebnissen ist die Leber das wichtigste steroidinaktivierende Organ (B i r k e [7], C o p e [16]). Das konnte auch im Tierexperiment durch Versuche an total hepatektomierten Hunden mit radioaktiv markiertem Cortisol bestätigt werden. G o l d [37] fand dabei, daß der Cortisolabbau in Niere und Muskulatur nur sehr geringen Umfang besitzt und quantitativ bei der Inaktivierung kaum eine Rolle spielt. Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch B e r l i n e r , S i v i m und D o u g h e r t y [6], die einen extrahepatischen Corticosteroid-Abbau durch Fibroblasten nachweisen konnten. Es scheint daher angemessen, sich bei der Schilderung der Abbauvorgänge für Cortisol auf die wichtigsten Schritte in der Leber zu beschränken.

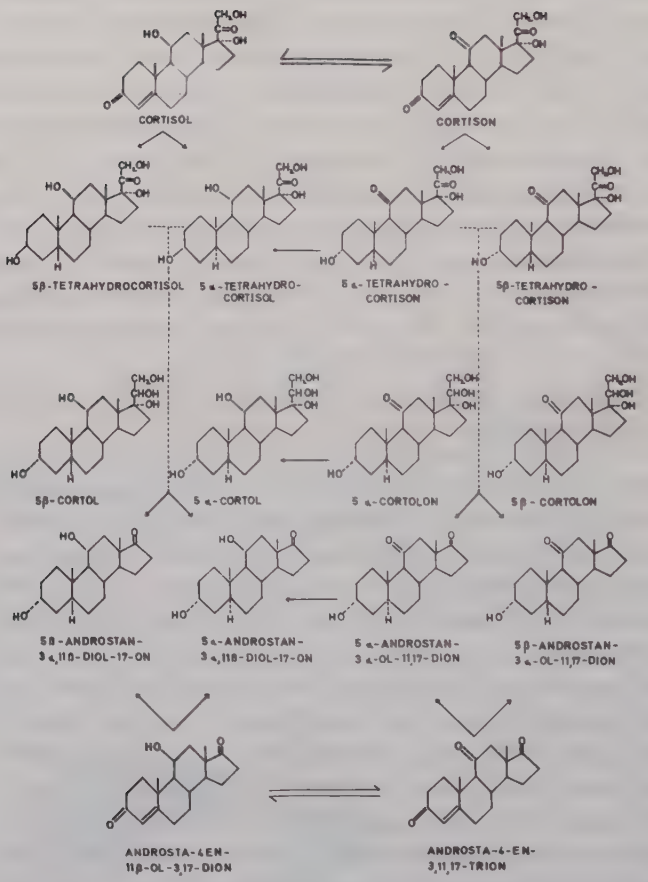


Abb. 4: Abbauweg des Cortisols
(nach B u s h und M a h e s h [14])

Die quantitativ bedeutendsten enzymatischen Umwandlungen der Leber im Stoffwechsel des Cortisols sind von H ü b e n e r und S t a i b [44] wie folgt zusammengefaßt worden:

1. Reduktion der 4-en-3-on Gruppe
2. Abbau der Seitenkette durch Reduktion der 2o-Ketogruppe
3. Konjugation der im Ring A reduzierten Hormone
4. Oxydoreduktionen am C-Atom 11 und 6

Abbildung 4 gibt einen Überblick über die Stoffwechselschritte beim Abbau des Cortisols im menschlichen Organismus.

Die Reduktion der 4-en-3-on-Gruppe stellt die sowohl quantitativ wie biologisch wichtigste Reaktion zur Inaktivierung des Cortisols im menschlichen Organismus dar (P e t e r s o n und Mitarbeiter [61], F u k u s h i m a und Mitarbeiter [34]). Durch Hydrierung der 4-5 Doppelbindung des Ringes A entstehen zunächst 3-Keto-4,5-Dihydroverbindungen. Je nachdem, ob nun das H-Atom an C5 oberhalb oder unterhalb der Ringebene liegt, werden 5 α oder 5 β -Metaboliten entstehen, deren mengenmäßige Verteilung im menschlichen Organismus verschieden ist. So konnten u.a. U l i c k und V e t t e r [78] feststellen, daß Cortisol im menschlichen Stoffwechsel hauptsächlich zu 5β - Derivaten abgebaut wird. Das hat insofern Bedeutung, als 5β - Derivate keine biologische Aktivität mehr besitzen, im Gegensatz zu manchen 5 α - Derivaten, die schon ihrer flachen Molekülstruktur nach mehr den wirksamen Hormonen entsprechen (H e l l m a n und Mitarbeiter [39]). Durch weitere Reduktion der 3-Keto-Gruppe entstehen schließlich Tetrahydroverbindungen, die größtenteils nach Konjugation an Glucuronsäure oder Schwefelsäure im Urin ausgeschieden werden.

Diese Konjugation spielt im Organismus eine wesentliche Rolle. Sie führt die Steroidmetaboliten zur besseren renalen Ausscheidung in einen wasserlöslichen

und biologisch inaktiven Zustand über, soweit letzteres nicht schon vorher durch Reduktion geschehen ist. S t e v e n s , B e r l i n e r und D o u g h e r t y [74] stellten den Hauptsitz der Steroidkonjugation in der Leber fest, wenngleich nach ihren Ergebnissen auch geringe Mengen in anderen Geweben, zum Beispiel in der Niere, konjugiert werden. Sie fanden jedoch, daß diese extrahepatische Konjugation durch die Niere zum Beispiel nur bei Steroiden möglich war, die keine Doppelbindung im Ring A aufwiesen, wie etwa Tetrahydrocortison, im Gegensatz zu Cortisol oder Corticosteron.

Diese Tatsache findet indirekt in Untersuchungen von B o j e s e n und E g e n s e [11] eine Bestätigung. An Katzen, deren Nebennieren und Leber entfernt wurden, bestimmten sie die Halblebenszeit des Cortisols, d.i. die Zeit, in der die Hälfte des Hormons aus dem Gewebe entfernt wird. Dabei stellten sie fest, daß die Halblebenszeit des Cortisols annähernd das Doppelte der normalen Zeitspanne betrug, da der fehlenden Konjugationsmöglichkeit zufolge kein Cortisol im Urin ausgeschieden wurde. Es scheint daher, daß die Reduktion der neutralen Steroide zu inaktiven Tetahydroderivaten in der Leber eine Voraussetzung für die Konjugation mit Glucuronsäure und damit für eine ausreichende Ausscheidung durch die Niere darstellt.

Das besondere Interesse, das dem Abbau neutraler Steroide entgegengebracht wurde, war Anlaß, die Reduktion der 4-5 Doppelbindung stärker als andre Steroidreaktionen zu untersuchen (P e t e r s o n und Mitarbeiter [61] , T o m k i n s [77]). Dabei stellte man fest, daß die 5α und 5β Reduktion durch verschiedene Enzyme vorgenommen wird, die fast ausschließlich in der Leber vorhanden sind und spezifisch jeweils nur auf eine bestimmte Steroidsubstanz wirken. So konnte zum Beispiel T o m k i n s [76] ein Enzym nachweisen, das nur die Reduktion von

Cortison, nicht dagegen die von Cortisol katalysierte. Diese Enzyme, die ihren Wasserstoff von TPNH beziehungsweise DPNH erhalten und damit TPNH beziehungsweise DPNH-abhängig sind, wurden Δ^4-Reduktasen genannt. Sie haben deshalb eine solch große Bedeutung, weil zwischen ihrer Aktivität und der Größe der Nebennierenrinde Korrelationen beobachtet werden konnten.

U r q u h a r t , Y a t e s und H e r b s t [79] untersuchten diese Beziehungen eingehend und kamen zu dem Ergebnis, daß zwischen der Fähigkeit der Leber, Corticosteroide zu inaktivieren, und der Sekretionsrate der Nebennierenrinde Parallelen bestehen. Sie fanden, daß es gerade der Spiegel der reduzierenden Leberenzyme ist, der die Größe der Nebennierenrinde bestimmt, das heißt, daß die Kapazität der Leber, Nebennierenrinde-Steroide zu inaktivieren, nicht durch Veränderungen der Nebennierenrinden-Sekretion gestört wird, sondern die primäre Verminderung der Leberkapazität, zum Beispiel durch subtotale Hepatektomie, eine sekundäre Nebennierenrinden-Atrophie verursachen kann. Die Leber arbeitet somit bereits unter physiologischen Verhältnissen bezüglich der reduktiven Steroidinaktivierung im Bereich ihres oberen Leistungsmaximums und kann sich Änderungen der Sekretionsrate der Nebennierenrinde nicht anpassen, vielmehr bestimmt sie in großem Maße durch die Aktivität ihrer Reduktasen die Sekretionsrate der Nebennierenrinde. Dies hat weitgehende Konsequenzen für den Fall einer Lebererkrankung zur Folge, auf die in der Diskussion noch eingegangen werden soll.

Die beiden weiteren erwähnten Möglichkeiten des Cortisolmetabolismus, Abbau der Seitenkette durch Reduktion der 2o-Keto-Gruppe und Oxydoreduktion der Sauerstofffunktion an C-Atom 11 sind normalerweise quantitativ von weit geringerer Bedeutung (F u k u s h i m a und Mitarbeiter [34]) als die Reduktion der 4- en-3 on Gruppe und ihre Konjugation. Da ferner die von ihnen

katalysierten Reaktionen nicht überwiegend auf die Leber beschränkt sind, soll auf eine genauere Beschreibung dieser Reaktionen verzichtet werden. Zum Verständnis der besprochenen chemischen Vorgänge sei auf Abbildung 5 verwiesen.

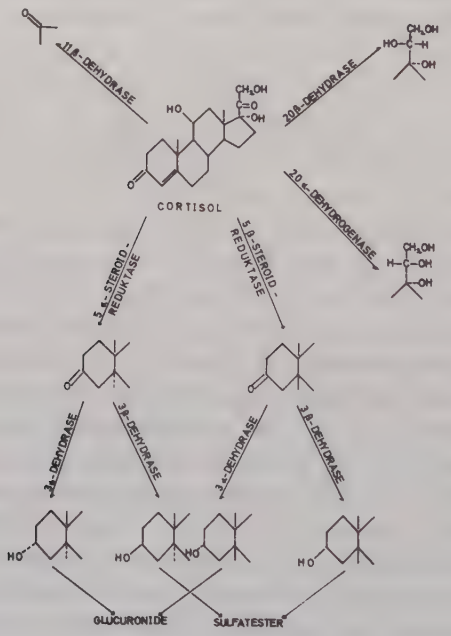


Abb. 5: Die wichtigsten Abbauschritte des Cortisols

f) Cortisolausscheidung durch die Niere

Der weitere Weg der konjugierten und freien Cortisolmetaboliten führt von der Leber größtenteils zur Niere, wo die Ausscheidung in den Harn erfolgt. Es soll jedoch in der vorliegenden Arbeit weniger die Ausscheidung der konjugierten Cortisolmetaboliten als vielmehr die Ausscheidung des freien Cortisols, die nach S c h e d l weniger als 1 % der täglichen

Nebennierenrinden-Cortisol-Sekretion beträgt, verfolgt werden.

Um den Weg des freien Cortisols durch die Niere zu verstehen, muß man die Beziehungen zwischen Cortisolkonzentration und seiner Eiweißbindung im Plasma sowie den Ausscheidungsmechanismus kennen. Die beiden ersteren Bedingungen wurden bereits ausführlich beschrieben und in Abbildung 2 und 3 zusammengefaßt. Es wurde festgestellt, daß es das freie, ungebundene Cortisol ist, welches direkt durch die Niere ausgeschieden werden kann und bezüglich seiner Konzentration im Harn hauptsächlich von der Transcortin- bzw. Proteinbindung abhängt. (S c h e d l , C h e n , G r e e n e und R e d d [69]). Der Ausscheidungsmechanismus des Cortisols, der schon Gegenstand einer Reihe experimenteller Messungen war (S c h e d l und Mitarbeiter [69], B o n g i o v a n n i und E b e r l e i n [12], P e k k a r i n e n und K a s a n e n [59]), wurde in jüngster Zeit von B e i s e l und Mitarbeiter [4] gründlich erforscht. Ihre Ergebnisse hinsichtlich der Clearence- und Ausscheidungswerte für Cortisol stimmen mit denen anderer Autoren überein (S c h e d l und Mitarbeiter [69], R o s n e r und Mitarbeiter [65]). Leider gelang es ihnen nicht, den genauen Mechanismus der Rückresorption im tubulären Nierenabschnitt aufzuklären, dem neben Transcortin eine entscheidende Bedeutung für die Cortisolexkretion zukommt. Immerhin fanden sie unter physiologischen Bedingungen wie S c h e d l und Mitarbeiter eine renale Reabsorption von etwa 95 % für freies, filtriertes Cortisol. Ein tubuläres Reabsorptionsmaximum dagegen, wie es von S c h e d l und Mitarbeiter nach Versuchen an einigen Cirrhotikern angenommen wurde, konnte durch ihre Ergebnisse nicht bestätigt werden. Denn bis zu Konzentrationen von 120 µg/100 ml im Plasma stiegen sowohl die Cortisolausscheidung als auch die Reabsorption in gleichbleibendem Verhältnis. B e i s e l und Mitarbeiter nehmen daher eine passive Rückresorption an, jedoch läßt

sich ein aktiver Prozeß nicht völlig ausschließen.

Mit zunehmender Erhöhung des Plasmacortisols fanden sie weiter eine fortschreitende Abnahme der Proteinbindung, verbunden mit einem renalen Filtrationsanstieg des freien Cortisols. Zusätzlich aber konnte eine lineare Beziehung zwischen der Konzentration des nicht proteingebundenen Cortisols im Plasma und seiner Ausscheidungsrate in der Niere beobachtet werden. Dieser Sachverhalt wird in der Abbildung 6 wiedergegeben, die einer Arbeit der zitierten Autoren entnommen ist.

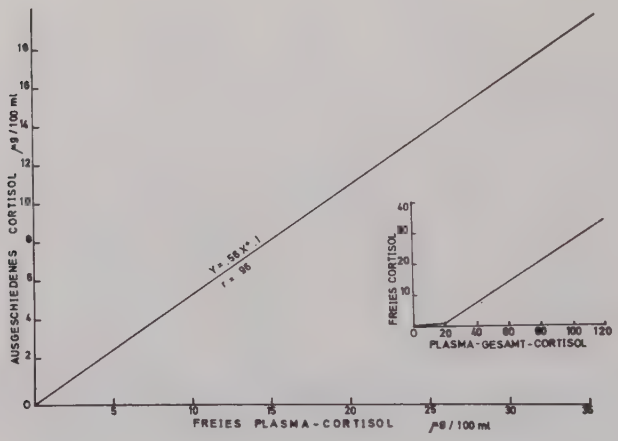


Abb. 6: Verhalten des ausgeschiedenen Urincortisols zum freien Plasmacortisol und zum Gesamtplasmacortisol (nach B e i s e l und Mitarbeiter [4])

Voraussetzung für diese lineare Beziehung ist dabei immer ein Plasmacortisolspiegel, der über der Sättigungsgrenze des corticosteroid-bindenden Transcortins liegt. Da diese Sättigung schon zwischen 20 und 30 µg/100 ml erreicht wird, genügt eine geringe Erhöhung des Plasmacortisolspiegels, um diesen Zustand herbeizuführen.

Im Bereich der Transcortinbindungskapazität wird nämlich, wie die kleinere Figur der Abbildung 6 zeigt, der freie Cortisolplasmaspiegel nicht linear ansteigen, da das Cortisol zunächst in den Transcortinspeicher fließt. Erst nach dessen Überlaufen wird ein deutlicher Anstieg der ungebundenen Cortisolmenge, verbunden mit einer vermehrten unspezifischen Bindung an Albumin, möglich.

Überträgt man diese wichtigen Erkenntnisse auf den Patienten, dann heißt dies, daß jeder erhöhten Ausscheidung von freiem Cortisol im Urin eine entsprechende Erhöhung des ungebundenen Cortisolspiegels im Plasma vorausgegangen sein muß. Es lassen sich somit indirekte Aussagen über die Höhe des ungebundenen Cortisolplasmaspiegels aus der Menge des freien Cortisols im Harn treffen. Inwieweit sich diese Beziehungen auf den Cortisolspiegel im Harn bei akuten Lebererkrankungen auswirken und welche Folgen sich für die Kohlenhydrattoleranz ergeben, soll Aufgabe der folgenden Untersuchung sein.

III. Eine Untersuchung über die Ausscheidung von freiem Cortisol im Harn von Patienten mit akuter Leberparenchymschädigung unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Kohlenhydrattoleranz

1. Methodik

a. Planung und Anordnung der Versuche:

An 8 Frauen und 12 Männern zwischen 20 und 60 Jahren wurde eine Bestimmung des freien Cortisols im 24-Stunden-Harn durchgeführt. Die Messungen erfolgten in der akuten Phase einer Leberparenchymerkrankung sowie nach deren Abklingen.

Als Kriterien des akuten Geschehens wurden klinisch die Transaminasen SGOT und SGPT, das Bilirubin, sowie das Serumeisen herangezogen. Jede Erkrankung wurde soweit möglich durch Leberbiopsie gesichert.

Bei den meisten Patienten wurde zusätzlich eine mehrere Tage umfassende Bestimmung des Cortisols in der akuten Phase der Erkrankung durchgeführt, um Verlauf und Schwankungsausmaß aufzeigen zu können. Die in der vorliegenden Untersuchung berücksichtigten Krankheiten gliedern sich in 14 Hepatitisfälle, 4 Lebercirrhosen mit akutem Schub sowie 2 Fälle einer Cholangitis mit Leberparenchymschädigung. Tabelle I gibt eine Darstellung der untersuchten Patienten mit klinischen und anamnestischen Daten. Grundsätzlich wurde besonderer Wert auf ein medikamentenfreies Intervall zur Zeit der Messungen gelegt, um etwaige Verfälschungen der im Urin gemessenen Cortisolmengen zu verhindern. Die gefundenen Ergebnisse wurden den Meßwerten eines Kollektivs gesunder Personen gegenübergestellt, das hinsichtlich Alters- und Geschlechtsverteilung vergleichbar war. Hepatische, endokrine und renale Störungen lagen hier nicht vor.

Um sonstige die Nebennierenrinde stimulierende Wirkungen eines akuten Krankheitsprozesses zu erfassen, wurden weitere 12 Patienten in akuten Krankheitsstadien

nicht hepatogener Ursache auf ihren freien Cortisolspiegel im 24-Stundenurin untersucht. Es handelte sich dabei um folgende Krankheiten: Akutes rheumatisches Fieber, Sepsis, 2 Mitralstenosen bei Herz-Insuffizienz, 2 Herzinfarkte, Coronarinsuffizienz, Thyphus, Röteln, Meningitis, Emphysembronchitis, progressive spinale Muskelatrophie.

Zur Erfassung einer möglichen Beeinträchtigung der Kohlenhydratstoffwechsellage im Organismus wurde bei 15 untersuchten Leberpatienten etwa 3 - 4 Tage nach der Krankenhauseinweisung ein Glucosecorticoidtest durchgeführt.

b. Fluorometrische Bestimmung des freien Cortisols im Urin

Zur Extraktion des ungebundenen Harncortisols wurde die von G e r d e s und S t a i b [36] angegebene fluorometrische Bestimmung nach dünnschichtchromatographischer Isolierung benutzt. Sie ist eine quantitative Methode für Cortisolbestimmungen im Harn, die für klinische Routineuntersuchungen noch einfach genug erscheint und deren Spezifität durch dünnschichtchromatographische Auftrennung des Cortisols von anderen Steroiden, die die fluorometrische Endpunktbestimmung stören könnten, gesichert ist.

Da die Extraktionsmethode noch relativ unbekannt ist und heute mehrere dünnschichtchromatographische Isolierungsmethoden gebräuchlich sind, sei der Arbeitsgang der Extraktion noch einmal dargestellt und an Hand der Abbildung 7 verdeutlicht:

Abb. 7: Dünnschichtchromatogramm: links aufgearbeitetes Harncortisol rechts Vergleichssubstanz

1. Harnaufbereitung: 10 ml Harn auf pH 7,0 am pH-Meter einstellen, anschließend mit 40 ml Petroläther 30 sec schütteln und den Petroläther absaugen. Den zurückbleibenden Harn mit 60 ml Dichlormethan 10 min in einer Schüttelmaschine (60 U/min) schütteln und Absaugen der wäßrigen Phase. Dann Waschen des Dichlormethanextraktes mit je 5 ml 0,1 N Natronlauge, 5 ml 0,1 N Essigsäure und 5 ml dest.Wasser. Trocknen des gewaschenen Extraktes mit 1 g wasserfreiem Natriumsulfat. Überführen des Dichlormethans in einen 80 ml Spitzkolben, wobei das Natriumsulfat durch eine Glasfritte 3 G 3 abgefiltert wird. Nachspülen mit 5 ml Dichlormethan. Abdampfen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer.

2. Dünnschichtchromatogramm: Der Rückstand wird in 3 x 50 µl Dichlormethan mit einer Mikropipette, deren Tropfgeschwindigkeit durch eine Mikrometerschraube reguliert werden kann, auf den Startpunkt einer Dünnschichtplatte aufgetragen. Zwischen den Harnextrakten als Vergleich jeweils etwa 5 g Cortisol in 50 µl Dichlormethan in gleicher Höhe punktförmig auftragen. Dann folgt zweimalige aufsteigende Chromatographie im System Chloroform-Äthanol 9:1. Nach dem ersten Chromatogramm Kieselgelschicht 2 - 3 min antrocknen lassen und dann erneut chromatographieren. Nach Entwicklung des Chromatogramms Cortisolzone im kurzwelligen UV-Licht lokalisieren, markieren und mit einem angeschliffenen Spatel sorgfältig in einem 15 ml Zentrifugenspitzglas sammeln. In gleicher Weise eine gleichgroße Fläche Kieselgel in Höhe der Cortisolzone markieren und als Leerwert mitführen. Das gesammelte Kieselgel mit 2 x 1,5 ml 50 % wäßrigem Methanol eluieren. Zur Elution das Kieselgel mit einem kleinen Glasstab aufrühren und wieder abzentrifugieren. Sammeln der Elutionsflüssigkeit in einem 10 ml Schliffreagenzglas und Ausschütteln des Methanols mit 6 ml Dichlormethan. Danach 1 min zentrifugieren bei 3000 U/Min. Absaugen der oberen Phase. Das Dichlormethan 2 min mit einem Fluorescenzgemisch aus drei Teilen konz.Schwefelsäure p.a. und einem Teil Äthanol schütteln. Dann 15 min inkubieren bei 22° C. Absaugen der oberen Phase. Nach der Inkubation sofort Abkühlen der Schliffröhrchen in Eiswasser.

3. Fluorometrische Messung: Das zurückbleibende Fluorescenzgemisch in eine 3 ml Quarzküvette (Schichtdicke 1 cm) füllen und die Fluorescenzintensität bei einer Anregungsstrahlung von 436 nm und mit einem Sekundärfilter von 500 - 3000 nm gegen den Leerwert und im Vergleich mit dem Ittrichstandard messen. Setzt man den Ittrichstandard gleich 50 Skalenteile, dann entsprechen etwa 40 Skalenteile 1 µg Cortisol. Es wurden bei unseren Messungen gewöhnlich drei Proben aus einem Urin aufgearbeitet

und der Mittelwert daraus bestimmt. Bei sehr hohen Werten, die außerhalb des linearen Bereichs der Eichkurve lagen, wurde von 5 ml Urin oder weniger ausgegangen, die dann mit dest. Wasser auf 10 ml aufgefüllt wurden.

Zur Herstellung einer Eichkurve wurde kristallines Cortisol (Fa.Merck) in Mengen von 0,2 - 4,0 µg in 50 µl Dichlormethan gelöst und auf die Startpunkte einer Dünnschichtplatte mit einer Mikropipette aufgetragen. Anschließend erfolgte eine aufsteigende Chromatographie im System Chloroform-Äthanol 9:1. Im Bereich der Cortisolzonen wurden gleich große Kieselgelflächen markiert, das Kieselgel der markierten Zone gesammelt und mit 2 x 1,5 ml 50 % Methanol eluiert. Die weitere Aufarbeitung und fluorometrische Messung erfolgte wie in der beschriebenen Methodik.

Durch den beschriebenen Arbeitsvorgang, insbesondere durch die Chromatographie und durch die nachfolgende fluorometrische Endpunktbestimmung dürfte die Spezifität weitgehend gesichert sein. Nach Elution der Cortisolzone und Rechromatographie in zwei weiteren Systemen (Benzol-Äthanol 40 : 10 und Cyclohexan-Chloroform-Eisessig 4:5:1) konnten G e r d e s und S t a i b [36] keine Fraktionen isolieren, die bei der angegebenen fluorometrischen Bestimmung störten. S w e a t [75] hat schon 1954 nachgewiesen, daß von den Corticosteroiden nur 3 bei Raumtemperatur eine durch Schwefelsäure induzierbare Fluoreszenz zeigen. Dies sind Corticosteron (Pregna - 4 en-11ß, 21-diol-3,20 dion), Cortisol (Pregna-4en-11ß,17 , 21-triol-3,20dion) und Pregna-4en-11ß,17 ,20ß, 21-tetrol-3-on (Reichstein Compound E). Alle 3 Verbindungen wurden in dem angegebenen System nach zweimaliger Chromatographie gut voneinander getrennt. L i s b o a [50] konnte etwa 30 weitere Δ 4-3-Keto-steroide der Pregnanreihe in diesem System isolieren. Auch die nach Erhitzen in Schwefelsäure stark fluoreszierenden phenolischen Steroide Oestron, Oestradiol und Oestriol werden gut abgetrennt (B r u i n v e l s [13]).Es ist jedoch wichtig, die Reaktionsbedingungen genau einzuhalten, weil es bei höheren Temperaturen zu einer Störung durch andere Steroide kommen kann, besonders, wenn keine Chromatographie vorausgeht.

c. Der Glucose-Corticoidtest:

Zur Früherkennung einer praediabetischen Stoffwechsellage wurde der Glucose-Corticoidtest durchgeführt, wie er von F a j a n s und C o n n [30] mitgeteilt wurde. Er beruht auf der diabetogenen Wirkung bestimmter Nebennierenrindensteroide. Diese ist so stark, daß eine Belastung mit solchen Hormonen frühzeitig zum Beispiel die Diagnose einer gestörten Funktionsreserve des Pankreas zuläßt, also einen latenten Diabetes mellitus aufzeigt.

Testmethode: Um 6^{00}, 10^{00} und 14^{00} Uhr werden dem Patienten jeweils 20mg Prednison oral gegeben. Gemeinsam mit der letzten Corticoiddosis erfolgt zusätzlich die Gabe von 50 mg Glucose in einem halben Glas Flüssigkeit gelöst. Der Blutzucker wird 3 und 4 Stunden nach Glucoseeinnahme (um 17^{00} und 18^{00} Uhr) bestimmt. Mit der letzten Blutzuckerbestimmung um 18^{00} Uhr erfolgt zusätzlich Kontrolle des Harnzuckers.

Unter der Corticoid-Glucosebelastung steigt der Blutzuckerspiegel an. Der Test gilt als negativ, wenn der Blutzucker die Grenze von 180 mg % um 18^{00} Uhr nicht übersteigt. Der Diabetiker dagegen weist eine verzögerte Senkung des Blutzuckerspiegels auf, so daß sich die Glucosewerte beim Stoffwechselkranken noch um 17^{00} und 18^{00} Uhr über 180 mg % bewegen.

Die Bestimmung des Harnzuckers ist dabei wenig spezifisch, da in 80 % der Fälle gesunde Personen einen positiven Befund aufweisen, der zwischen 0,5 und 2 g % schwankt (F i e g e l und G u t t m a n n [32]). Stoffwechselkranke zeigen höhere Ausscheidungswerte, die sich zwischen 0,2 und 5 g % bewegen.

In der Literatur sind verschiedene Testmethoden zur Früherkennung eines Diabetes mellitus bekannt. Der Glucosetoleranztest (GT) ist heute wohl der gebräuchlichste. Seine Anwendung zur Erfassung einer praediabetischen Stoffwechsellage ist nicht optimal, da er lediglich das Vorstadium des manifesten Diabetes, den latenten Diabetes, zu erfassen vermag. (F i e g e l und G u t t m a n n [32]).

Amerikanische Autoren hatten aus diesem Grunde die Verwendung eines Corticoid-Glucosetoleranztestes (KGTT) empfohlen, mit dem ein empfindlicherer Nachweis einer prädiabetischen Stoffwechsellage möglich war (F a j a n s und C o n n [30], J o p l i n und Mitarbeiter [45], G o t o und Mitarbeiter [38]).

Erst der hier verwendete Glucose-Corticoidtest, der eine Modifizierung der Methode von J o p l i n und F r a s e r [45] darstellt, erlaubt es exakt, auch die prädiabetische Stoffwechsellage sicher nachzuweisen.

Mathematisch-statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse soll in objektiver Weise zu unterscheiden gestatten, ob die verschiedenen Verfahren, d.h. die unter abgeänderten Bedingungen durchgeführten Messungen, unterschiedliche Ergebnisse bringen. Dazu ist zweierlei erforderlich. Erstens muß die durchschnittliche Genauigkeit für jedes zur Messung benutzte Verfahren bestimmt werden, um dann den Unterschied zwischen zwei Verfahren ermitteln zu können. Zweitens muß der Versuchsfehler festgestellt werden. Hierzu dienen die verschiedenen Zuverlässigkeitskriterien, die in den folgenden Abschnitten kurz erläutert seien.

1. Genauigkeit (precision)

Die Genauigkeit quantitativer Bestimmungen kann durch die statistischen Streuungsmaße auf Grund durchgeführter Untersuchungsserien angegeben werden. Man versteht darunter den bei mehrfacher Wiederholung und unter veränderten Bedingungen zu erwartenden Grad der Übereinstimmung der erzielten Resultate.

Zur Feststellung der Genauigkeit dienen die aus den einzelnen Bestimmungen abgeleiteten Standardabweichungen und Vertrauensgrenzen.

a) Die Standardabweichung, d.h. die mittlere quadratische Abweichung, wurde unter Beziehung auf das arithmetische Mittel der untersuchten Gruppen nach der Formel

$$s = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{N - 1}}$$

bestimmt.

b) Um eine noch allgemeinere Aussage über das Streuungsausmaß zu ermöglichen als es die Standardabweichung erlaubt, wurde der Variabilitätskoeffizient nach P e a r s o n berechnet. Er bestimmt den prozentualen Anteil der Standardabweichung am arithmetischen Mittel, wobei die Größenordnung der Meßzahlen als

Faktor für die Größe der Streuung ausgeschaltet wird. Die zur Berechnung verwendete Formel lautet

$$V \text{ in } \% = \frac{s}{\bar{X}} \cdot 100$$

c) Die Berechnung der Vertrauensgrenzen (fiducial limits) war in der vorliegenden Arbeit erforderlich, da nach der Methode der größten Mutmaßlichkeit (maximum likelihood) eine Schätzung des Gesamt-Parameters mit Hilfe der Ergebnisse einer Stichprobe vorgenommen wurde. Diese Schätzung ist immer mit einer statistischen Unsicherheit behaftet, so daß es erforderlich war, die Grenzen festzustellen, innerhalb derer sich der Mittelwert des Grundkollektivs mit einer statistischen Sicherheit von 95 % bewegt.

Mit dem t-Tabellenwert und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % wurden die Vertrauensgrenzen nach der Formel

$$\mu = \bar{X} \pm \frac{s \cdot t_{0,05}}{\sqrt{N}}$$

berechnet.

2. Signifikanz

Sie orientiert sich an den Streubreiten zweier relativer Häufigkeiten und gibt in der vorliegenden Untersuchung, in der es sich um eine Statistik von Merkmalen, das heißt "quantitativen Größen" handelt, eine "außerhalb der wahrscheinlichen Streubreite liegende Abweichung zweier Mittelwerte ganzer Reihen" N e u s s 56 an. Die Berechnung der Signifikanz ist erforderlich, um verbindliche Aussagen über statistisch gesicherte Unterschiede zweier Gruppenbedingungen aufstellen zu können und damit Entscheidendes zur Glaubwürdigkeit der durch Untersuchungsreihen festgestellten Differenzen beizutragen. Nach der Formel für die mittlere Fehlerberechnung der Mittelwerte ganzer Reihen wurde die Signifikanz bestimmt.

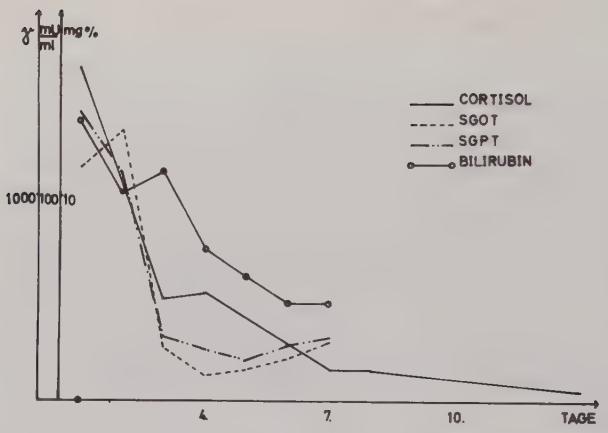
$$\mu_D = \pm \sqrt{\frac{\Sigma d_i^2}{n_1 (n_1-1)} + \frac{\Sigma d_i^2}{n_2 (n_2-1)}}$$

Ergebnisse

Bei der Auswertung der Ergebnisse ließ sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem akuten Krankheitsstadium einer Leberparenchymerkrankung und der Ausscheidungsmenge des freien Cortisols im Harn nachweisen. Bei allen untersuchten Leberpatienten lag der ermittelte Harncortisolwert im akuten Stadium der Krankheit über dem Wert eines klinisch gesunden Vergleichkollektivs. Die erhöhten Cortisolwerte der einzelnen Patienten schwankten im Mittel zwischen 70 µg und 900 µg/24h. Die Einzelwerte sind in Tabelle II wiedergegeben.

Als Normalwert gesunder Vergleichspersonen ermittelten wir einen Wert von 59,8 µg freies Cortisol im Harn. Vergleicht man die Cortisolwerte bei Patienten mit akuten Leberparenchymerkrankungen mit den Werten des Normalkollektivs und wendet die statistischen Sicherungsverfahren an, dann sind 19 Werte der Leberpatienten in der beginnenden Erkrankungsphase statistisch signifikant gegenüber dem Normalwert erhöht. Das entspricht einem Prozentsatz von 95.

Um allgemeine Erkrankungseinwirkungen unspezifischer Art (S t r e s s) auf die Funktion der Nebennierenrinde auszuschließen, wurde, wie bereits erwähnt, bei 12 akut, aus nicht hepatogener Ursache, erkrankten Personen der Harncortisolspiegel gemessen. Hierbei konnte ein "Stress"-Wert von 76,1 µg freies Cortisol im 24-Stundenharn festgestellt werden. Auch dieser Wert liegt über dem Normalwert. Damit ergibt sich ebenfalls noch eine Zahl von 19 Patienten mit akuter Leberparenchymerkrankung, die statistisch signifikant über dem "Stress"-Wert liegt, was einem Prozentsatz von 95 entspricht. Tabelle III faßt die Ergebnisse zusammen.



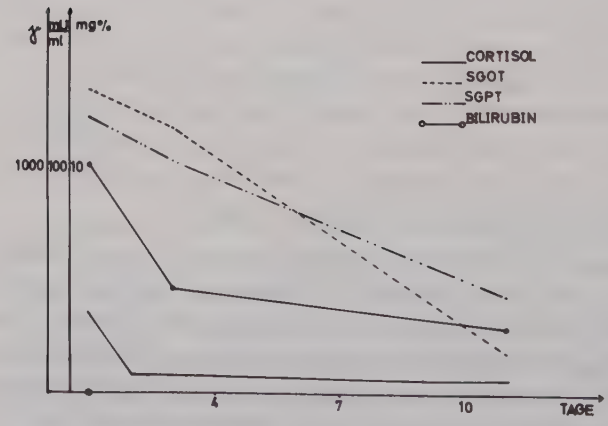


Abb. 8 und 9: Cortisolerhöhung und Verhalten anderer Laborwerte

In der Abbildung 8 und 9 werden zwei typische Krankheitsverläufe von Patienten mit Leberparenchymschädigung graphisch dargestellt. Sie sollen vor allem das Verhalten der Cortisolschwankungen, ihre Dauer und ihre Beziehung zu anderen klinischen Werten aufzeigen. Es fällt auf, daß in der Phase der Transaminasenerhöhung und der Hyperbilirubinämie auch die Cortisol-

ausscheidung erhöht ist. Bei Vergleich mit den übrigen Leberpatienten wird dieser Befund ebenfalls einheitlich bestätigt. Weniger konstant ist das Zusammentreffen von Cortisolerhöhung und Anstieg sonstiger klinischer Werte, wie zum Beispiel Serum-Eisen, alkalische Phosphatase, Elektrophoreseveränderungen ausgeprägt.

Es konnte jedoch in den meisten Fällen eine direkte Beziehung zwischen den Cortisolwerten und den anderen Laborwerten nicht festgestellt werden. Vielmehr zeigte sich, daß zwar bei jeder vermehrten Cortisolausscheidung unter anderem auch eine Vermehrung der Transaminasen und des Bilirubins bestand, daß aber umgekehrt nicht jeder Transaminasen- und Bilirubinvermehrung eine gesteigerte Cortisolausscheidung zuzuordnen war.

Zur Bestimmung der durchschnittlichen Dauer der primären Cortisolerhöhung wurden die Ergebnisse von 5 Patienten herangezogen, die an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen in der akuten Phase ihrer Erkrankung untersucht wurden. Es ließ sich dabei ein Zeitraum von durchschnittlich 4,5 Tagen ermitteln, in dem erstmals eine Vermehrung des freien Cortisols im 24-Stundenharn gemessen werden konnte. Den Umständen entsprechend konnte der Cortisolanstieg und dessen Dauer vor Klinikseinweisung nicht erfaßt werden. Es darf jedoch angenommen werden, daß die größten Cortisolwerte um die Zeit der Klinikseinweisung gemessen werden konnten, da die akute Verschlechterung des Allgemeinbefindens meist Anlaß zu sofortiger Klinikseinweisung gewesen sein dürfte.

Abb. 10: Darstellung aller gemessenen freien Cortisolwerte in der akuten und Rekonvaleszenzphase

Abbildung 10 gibt alle gemessenen freien Cortisolwerte der 20 untersuchten Patienten mit Leberparenchymschädigung während der akuten Phase und der sich daran anschließenden Rekonvaleszenz wieder. Der mit einem Punkt bezeichnete Tag ist der Zeitpunkt der erstmals durchgeführten Messung nach Krankenhauseinlieferung. Sehr deutlich ablesbar ist die starke Erhöhung der Einzelwerte gerade während der ersten 2 Tage.

Es fällt weiterhin auf, daß die Cortisolwerte nach Abfall auf den Normalwert häufig wieder ansteigen und dann nochmals abfallen. Dies ist der Grund, weshalb man eine primäre Cortisolerhöhung stärkeren Grades von sekundären Schwankungen unterscheiden muß.

Klar verdeutlicht wird das Ausmaß der Schwankungen des freien Cortisols bei Betrachtung von Abbildung 11. Hier sind die gemessenen Einzelwerte bezogen auf das Auftreten der Prodromi (Kopfschmerz, Müdigkeit, Obstipation, Leibschmerzen, Übelkeit) eingetragen und zwar in Form ihrer Mittelwerte pro Tag und Woche. Die Dauer der Prodromi betrug durchschnittlich 4,8 Tage; danach

trat ein Ikterus auf.

Die höchsten gemessenen Werte konnten zwischen dem 5. und 15. Tag, also gegen Ende der ersten und während der zweiten Woche ermittelt werden. Der Wochendurchschnitt betrug in der ersten Woche 446 µg, in der zweiten Woche 492 µg. Dies sind Werte, die das Mehrfache der Norm ausmachen. In der dritten, vierten und fünften Woche nähert sich der Wochenstandard der Cortisolausscheidung mit Werten von 137 µg, 93,4 µg und 100,1 µg langsam der Norm.

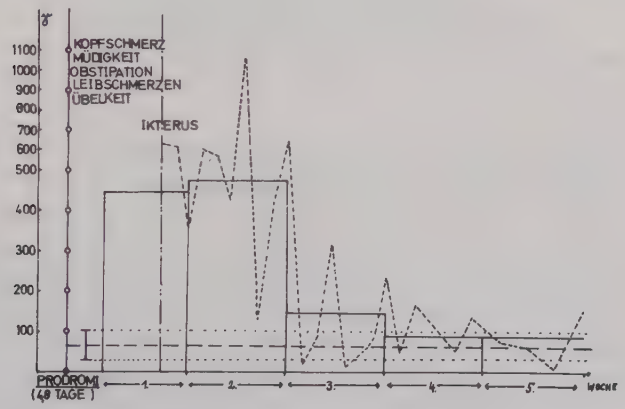


Abb. 11: Mittlere wöchentliche und tägliche Cortisolwerte nach Auftritt der Prodromi

Die Abbildung 12 soll schließlich einen zusammenfassenden und vergleichenden Überblick der gemessenen freien Cortisolmengen im 24-Stundenharn geben. Verglichen werden die Werte der Normalpersonen, der "Stress"-Personen - das heißt der Personen, die akut aus nicht hepatogener Ursache erkrankten - und der Leberpatienten in der ersten bis fünften Woche nach Prodromiauftritt. Eingezeichnet wurden die Vertrauensgrenzen, um das Ausmaß der statistischen Sicherheit im Unterschied der Werte graphisch darzustellen.

Die Abbildung läßt die Unterschiede der einzelnen Gruppen, das Ausmaß ihrer Vertrauensbereiche und eventuelle Überschneidungen klar erkennen.

Die Cortisolausscheidung bei Patienten mit akuter Leberparenchymschädigung liegt in der 1. und 2. Woche nach Krankheitsbeginn signifikant über der des Normalkollektivs. Dieser signifikante Unterschied besteht im gleichen Zeitraum auch gegenüber dem Kollektiv von Patienten mit akuten, nicht hepatischen Krankheiten, die ihrerseits jedoch auch eindeutig über den Werten des Normalkollektivs liegen.

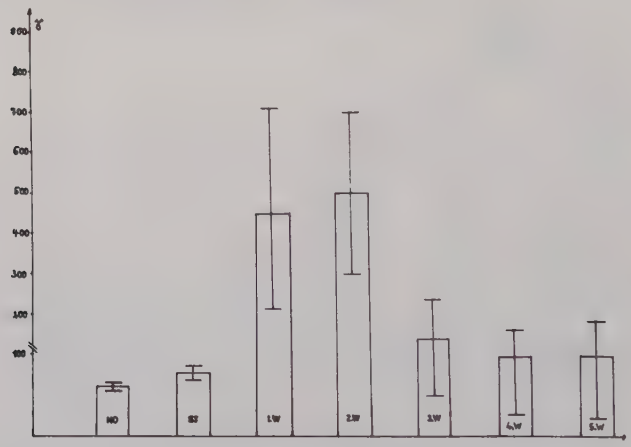


Abb. 12: Vergleichender Überblick der gemessenen Cortisolmengen bei Normalpersonen (NO), Stresspatienten (ST) und Leberpatienten der 1. bis 5. Woche

Letztlich wurde bei allen untersuchten Leberparenchymerkrankungen, soweit keine manifeste diabetogene Stoffwechsellage bestand, bei Abklingen der akuten Erkrankungsphase ein Glucosecorticoidtest durchgeführt, um latente Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels zu erfassen.

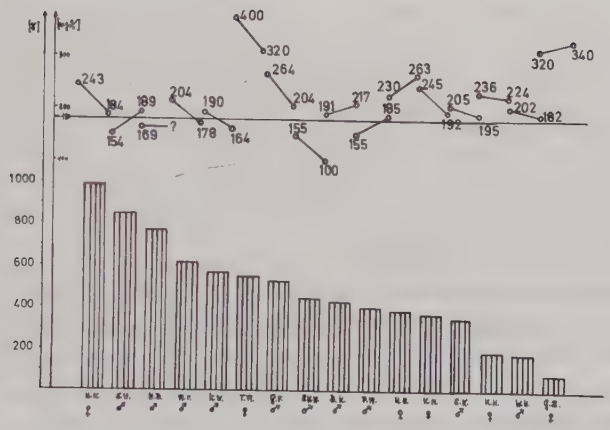


Abb. 13: Cortisolerhöhung und Glucosecorticoidtest. Die gezogene Linie stellt die obere Normgrenze dar

Die Ergebnisse sind in Abbildung 13 zusammengefaßt und geordnet nach der jeweiligen durchschnittlichen Cortisolerhöhung des einzelnen Patienten angegeben. Leider mißglückte die Bestimmung des zweiten Wertes bei einem Patienten, so daß von den 16 getesteten Kranken nur 15 berücksichtigt werden konnten. Entscheidend für einen positiven, das heißt pathologischen, Ausfall des Testes war, daß der zweite bestimmte Wert über der oberen Normgrenze von 180 mg % Blutzucker lag. Diese Grenze ist durch eine horizontale Linie angegeben.

Aus der Abbildung ergibt sich, daß 12 Glucosecorticoidtests positiv und 3 negativ ausfielen. Die zweiten gemessenen Werte der positiven Gruppe schwankten dabei zwischen 184 mg% und 320 mg%. Die durchschnittliche Erhöhung zum zweiten Zeitpunkt betrug 224,2 mg%. Eine direkte Beziehung zwischen der Höhe der Cortisolausscheidung und dem pathologischen Glucosecorticoidtest konnte nicht festgestellt werden.

Um jedoch eine repräsentative Aussage über das Abgleiten des Stoffwechsels in eine diabetogene Lage zu ermöglichen, muß neben den 12 pathologischen Glucosecorticoidtests auch die Verschlechterung der Stoffwechsellage bei bestehendem Diabetes mellitus berücksichtigt werden, was in 3 Fällen zutraf. So betrachtet zeigten 15 Patienten eine vorübergehende diabetogene Stoffwechsellage in der akuten Phase einer Leberparenchymerkrankung, also 75,0 %.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß in der akuten Phase einer Lebererkrankung eine signifikante Mehrausscheidung von freiem Cortisol im 24-Stundenharn gemessen werden konnte. In der Mehrzahl der Fälle fanden wir ferner einen pathologischen Ausfall des Glucosecorticoidtests. Es muß daher ein Zusammenhang zwischen der diabetogenen Stoffwechselwirkung des Cortisols und der häufigen latenten diabetischen Stoffwechsellage bei akuter Leberparenchymschädigung erwogen werden. Darauf einzugehen soll unter anderem Aufgabe des folgenden Kapitels sein.

Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse zeigen, daß, verglichen mit Normalpersonen und Patienten anderer Genese, diejenigen mit Lebererkrankungen in einem bestimmten Stadium der akuten Erkrankung sehr häufig signifikant größere Mengen freien Cortisols ausscheiden. Mit großer Wahrscheinlichkeit liegt die Ursache der vermehrten Ausscheidung in einer Funktionsschädigung des Leberparenchyms. Biochemische Studien haben ergeben, daß der Grundvorgang der biologischen Inaktivierung von Cortisol die Reduktion der Δ 4-3-Keto-Gruppe ist. (F u k u s h i m a und Mitarbeiter [34], T o m k i n s [77]). Dieser Schritt ist TPN-H-abhängig. Die daraus hervorgehenden Tetrahydroderivate werden nach Konjugation mit Glucuronsäure oder Schwefelsäure in der Niere ausgeschieden. Unter Berücksichtigung der bedeutenden Fähigkeit der Leber zur Inaktivierung vieler Corticosteroide und speziell des Cortisols, läßt ein Versagen der Abbaukapazität einen Stau und damit eine kurzfristige Cortisolerhöhung sehr wahrscheinlich sein.

Wie schon bei der Besprechung der Literatur ausführlich dargestellt, konnte weiterhin ein direkter Zusammenhang zwischen der Größe der Nebennierenrinde und der Fähigkeit der Leber zu reduktivem Corticosteroidabbau festgestellt werden. Eine ähnliche bemerkenswerte Parallele zwischen der Leberkapazität, den Ring A des Cortisols zu inaktivieren und der Nebennierenrinden-Größe fanden U r q u h a r t , Y a t e s und H e r b s t [79]. Ihre Ergebnisse zeigen auf, daß eine Leberparenchymstörung mit parallelen Veränderungen der Nebennierenrinden-Sekretion einhergeht.

Dies kann so geschehen, daß das vermindert abgebaute Cortisol über den bereits beschriebenen endogenen Regulationsmechanismus die Nebennierenrinden-Sekretion drosselt. Diese theoretischen Erwägungen werden auch von S c h e d l und Mitarbeiter [68] mitgeteilt und

durch zahlreiche Untersuchungen an Patienten - vornehmlich mit Lebercirrhose - bestätigt (B i r k e , D i c z t a l u s y und P l a n t i n [8], B i r k e [7]).

Bei Lebercirrhose oder chronischer Hepatitis fanden die untersuchenden Autoren nämlich überwiegend eine verminderte Ausscheidung von 17-Ketosteroiden oder 17-Hydroxy-Corticosteroiden im Harn bei normalem Plasmacorticosteroidspiegel. Dies läßt sich damit erklären, daß die Nebennierenrinde ihre Sekretionsrate dem verminderten Abbau bestimmter Steroide durch die Leber angepaßt hat, was wiederum zu einem normalen Corticoidspiegel im Plasma führt, während die Ausscheidung über die Leber und Niere verringert ist.

Wenn diese Vorstellungen richtig sind, dann muß jeweils in der akuten Phase einer Lebererkrankung ein Stadium mit erhöhtem Plasmacortisolspiegel und vermehrter Ausscheidung von freiem Cortisol vorausgegangen sein. Ein plötzlicher Abbaustop für Cortisol infolge akuter diffuser Leberparenchymstörung müßte zu einem Zusammenbruch des homöostatischen Gleichgewichtes führen. Da die Rezeptoren (Hypophyse, Hypothalamus) Zeit benötigen, um sich auf die veränderte Stoffwechsellage einzustellen und um ihrerseits wieder entsprechende gegenregulatorische Maßnahmen (verminderte ACTH-Sekretion, CRF-Sekretion) auszulösen, bestünde für einen gewissen Zeitraum ein Zustand der Dysregulation. Dieser Zeitraum wäre dadurch gekennzeichnet, daß der Cortisolspiegel ansteigt ohne daß die Nebennierenrinden-Sekretionsrate sich ändert. Da der physiologische Hauptabbauweg in der Leber blockiert ist und also auch kaum metabolisiertes Cortisol über die Niere ausgeschieden wird, müßte ein Ventilmechanismus in Aktion treten, um das verstärkt anfallende Cortisol auszuscheiden. Freies, nicht abgebautes Cortisol muß vermehrt über die Niere ausgeschieden werden.

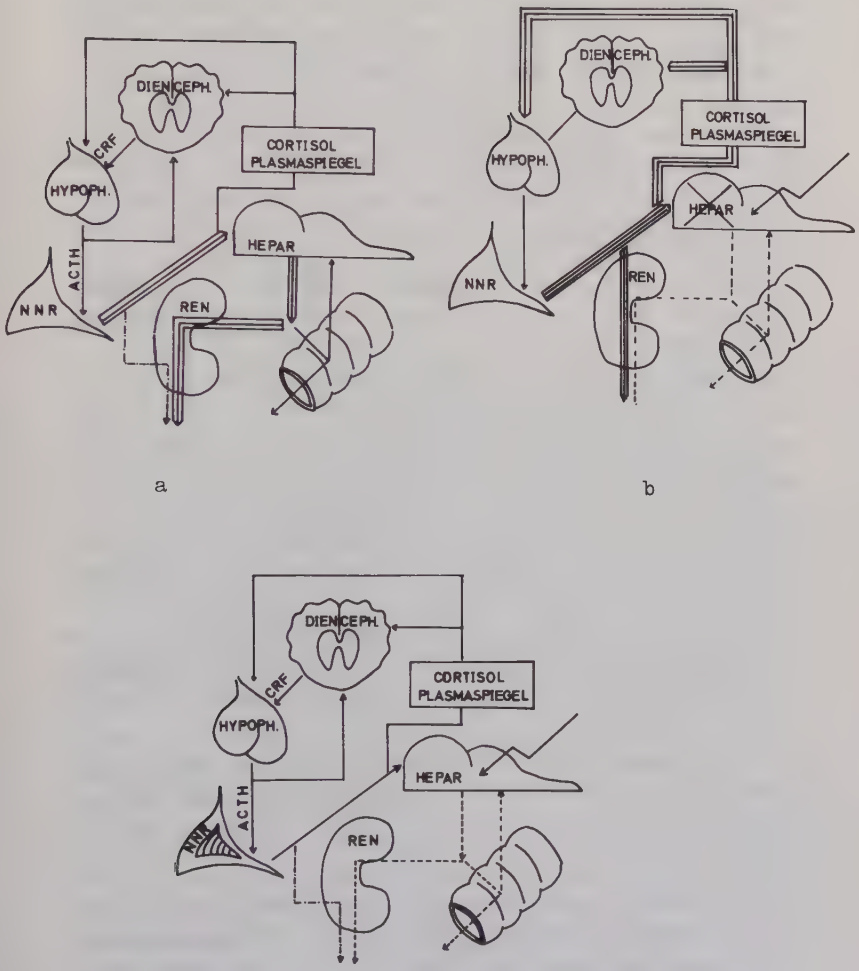


Abb. 14: Regulation der Cortisolauscheidung
a) normale Phase
b) akute Phase einer Leberparenchymschädigung
c) chronische Phase einer Leberparenchymschädigung

Zur Veranschaulichung dieser Hypothese soll die Abbildung 14 dienen und vergleichsweise sowohl die Verhältnisse bei Gesunden als auch chronisch Leberkranken aufzeigen. Die veränderten Stoffwechselverhältnisse sind eindeutig aus der graphischen Darstellung erkennbar, so daß auf eine wiederholte Beschreibung der Regulationsvorgänge und ihrer Folgen verzichtet werden kann. In der vorliegenden Arbeit sollte unter anderem versucht werden, diese theoretisch zu fordernde Phase der Cortisolerhöhung zu erfassen.

In der Literatur sind Hinweise auf eine erhöhte Cortisolausscheidung bei Lebererkrankungen selten. Dies mag einmal daran liegen, daß bis vor kurzem kaum ausreichend empfindliche und einfache Methoden bestanden, um exakte quantitative Messungen des freien Cortisols im Gamma-Bereich durchzuführen. Aus diesem Grund wurden fast immer bestimmte Fraktionen gemessen, zum Beispiel 17-Ketosteroide oder 17-Hydroxycorticosteroide, die keine exakte Aussage über den Wert einer einzelnen Substanz zuließen. Zum anderen beschäftigten sich die meisten Untersucher mit chronischen Hepatitiden und Lebercirrhosen, die natürlich andere Cortisolwerte aufweisen müssen als akute Hepatitiden, wenn die dargelegte Theorie zutrifft.

Die vorliegenden Befunde weisen darauf hin, daß in einer frühen Krankheitsphase der akuten Leberparenchymschädigung vorübergehend vermehrt Cortisol ausgeschieden wird.

W o l f und H e u p k e [84] berichten schon früher aus klinischer Sicht von einem Hypercorticismus bei Hepatitis, der allerdings erst 2 - 3 Wochen nach dem akuten Erkrankungsstadium auftrat. Sie schließen darauf aus den häufig beobachteten Symptomen wie erhebliche Appetitsteigerung, starke Gewichtszunahme, plethorische Gesichtsröte, vermehrte Schläfrigkeit und dem weniger häufig gesehenen Kopfhaarausfall, Akne vulgaris, Folliculitis, Polyglobie, Blutdruckanstieg, Hyperacidität.

Ebenso beschreiben andere Autoren wie B e a r n [3] oder W a l d e n s t r ö m [82] einen Hypercorticismus bei Hepatitis. Auch bei dem hier vorliegenden Krankengut konnten ähnliche Zeichen einer vermehrten Nebennierenrindenaktivität - Akne vulgaris, Kopfhaarausfall, plethorische Gesichtsröte, vermehrte Schläfrigkeit, starke Appetitsteigerung - beobachtet werden.

Inwieweit an Hand der klinischen Symptome ein Zusammenhang gesehen werden muß, kann an dieser Stelle nicht entschieden werden. Für die Ausbildung der geschilderten Symptome kann die hier gemessene kurzzeitige Erhöhung des Cortisols eigentlich nicht verantwortlich gemacht werden.

S c h e d l und Mitarbeiter [68] maßen die Mengen an freien und ungebundenen (FFSS) formaldehydextrahierbaren Corticoiden bei Lebererkrankungen im Urin. Sie erfaßten hierbei noch zusätzlich die Corticosteroide, die als Porter-Silber Chromogene nicht erfaßt werden. Auch sie fanden höhere Werte als der Norm entsprechend. Der Nachteil bezüglich der Bewertung ihrer Ergebnisse liegt jedoch darin, daß es sich um eine große Gruppe diverser Steroid-Abbauprodukte handelt, die keinen zwingenden Schluß auf die Erhöhung einer bestimmten biologisch aktiven Substanz zulassen. Auch sie ziehen näher in Erwägung, daß ein verminderter Cortisolabbau in der Leber ursächlich für die erhöhte Ausscheidung verantwortlich sein könnte.

Um die unspezifischen Stresswirkungen einer Erkrankung auf die Nebennierenrinde festzustellen, wurde der Harncortisolspiegel bei akut Erkrankten ohne Leberparenchymschädigung gemessen. Der ermittelte Wert betrug 76,1 µg freies Cortisol und lag damit deutlich über dem Normalwert von 59,8 µg Cortisol. Damit konnten wir einen unspezifischen Einfluß akut verlaufender Erkrankungen auf die Nebennierenrindenfunktion an Hand des Harncortisolspiegels feststellen. Dieser Einfluß wird auch von anderen Autoren mitgeteilt. (O k a [57], O k a und Mitarbeiter [58]). Die Zunahme des freien

Cortisols ist jedoch im Verhältnis zu den bei Leberparenchymstörungen gemessenen Werten gering.

Wie in dem entsprechenden Kapitel schon ausführlich dargestellt, konnten B e i s e l und Mitarbeiter [4] eine direkte Beziehung zwischen der Höhe des freien Harncortisolspiegels und der Höhe des Plasmacorticoidspiegels feststellen. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache und der gefundenen Ergebnisse ist es interessant, die diabetogene Wirkung des vermehrten freien Cortisols bei Leberparenchymerkrankungen auf den Kohlenhydrathaushalt an Hand des Glucose-Corticoidtestes zu prüfen.

In der Literatur gibt es zahlreiche Hinweise auf ein gehäuftes Auftreten von Diabetes und Hepatitis.

C r e u t z f e l d t [20] faßt die Gründe für ein solches Zusammentreffen wie folgt zusammen:

1. Der Diabetes beruht auf der gleichen Noxe, die die Hepatose bedingt hat.
2. Der Diabetes beruht auf einer Störung im homöostatischen Mechanismus der Blutzuckerregulation der Leber.
3. Lebercirrhosen beeinflussen das endogen gebildete Cortisol.

Zu diesen Erwägungen möchten wir auf Grund der gemessenen Werte die glucocorticoide Wirkung des Cortisols zur Diskussion stellen. Die Ergebnisse der Harnuntersuchung zeigen auf, daß das freie Harncortisol in der ersten und zweiten Krankheitswoche nach Prodromiauftritt signifikant erhöht ist. In dieser Zeit muß also auch der freie Cortisolplasmaspiegel erhöht sein. Es wäre theoretisch denkbar, daß zu einer möglichen Störung der Leberhomöostase bezüglich des Blutcorticoidspiegels und einer eventuellen viralen Mitschädigung des Pankreas die verstärkte diabetogene Cortisolwirkung entscheidend an der vorübergehenden Verschlechterung des Kohlenhydrathaushaltes beteiligt ist. Die Ergebnisse des durchgeführten Glucose-Corticoid-

testes (GCT), der sich bei dieser Untersuchung als ganz besonders geeignet erwies, da er empfindlich genug war, eine prädiabetische Stoffwechsellage aufzuzeigen, ließen sich in diesem Sinne interpretieren. Er zeigte, daß von 15 durchgeführten Tests 12 positiv ausfielen, während 3 bestehende Diabetes mellitus sich deutlich verschlechterten. Eine mögliche Erklärung dafür, daß 2 Patienten keinen pathologischen GCT zeigten, könnte in Analogie zu den bereits zitierten Ursachen (C r e u t z f e l d t) in der Tatsache begründet sein, daß

1. die Mitschädigung des Pankreas nicht gravierend genug war, um die Funktionsreserve des Pankreas entscheidend zu stören,
2. ein leichterer Grad der Leberschädigung vorlag, der kaum Auswirkungen auf ihren homöostatischen Mechanismus zur Regelung des Plasmaglucosespiegels zeigte,
3. der Test zu einem Zeitpunkt durchgeführt wurde, an dem bereits eine Beruhigung der Stoffwechsellage eingetreten war.

Die durchgeführten Untersuchungen sollten ein Versuch sein, die physiologischen Zusammenhänge zwischen Leberparenchymstörungen und ihren endokrinologischen Auswirkungen weiter aufzuklären und Empirisches durch experimentell gesicherte Ergebnisse zu erhärten.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde ein Patientenkollektiv von 2o Personen auf den freien Harncortisolspiegel während der akuten Phase einer Leberparenchymerkrankung sowie nach deren Abklingen dünnschichtchromatographisch untersucht.

Ein Vergleichskollektiv von 2o gesunden Personen diente zur Bestimmung des Normalwertes.

Um unspezifische Stresswirkungen akuter Krankheitszustände auf den freien Cortisolharnwert festzustellen, wurden 12 Patienten mit anderen akuten Krankheiten gemessen.

Auswirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel wurden durch den Glucosecorticoidtest bei allen untersuchten Leberpatienten etwa 3 bis 4 Tage nach der stationären Aufnahme geprüft.Bei bestehendem Diabetes wurde darauf verzichtet.

Die Ergebnisse zeigen,daß der freie Harncortisolwert in der ersten und zweiten Woche nach Auftritt der Prodromi signifikant gegenüber dem Normalwert erhöht ist.Auch gegenüber dem Stresswert von 76,1 µg zeigen alle Patienten im gleichen Zeitraum einen durchschnittlich deutlich größeren Cortisolwert.

Der Glucosecorticoidtest zeigt in 1o Fällen von 15 durchgeführten Tests einen positiven Ausfall.Bei 3 Patienten mit manifestem Diabetes mellitus verschlechterte sich die Stoffwechselsituation.

Auf Grund der Ergebnisse wird die Möglichkeit diskutiert,ob einmal die akute Leberparenchymschädigung Ursache der Cortisolerhöhung ist,zum anderen,ob das vermehrte freie Cortisol in der akuten Phase eine praediabetische Stoffwechsellage auszulösen vermag.

V. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ASHMORE,J., CAHILL,F.Jr., HASTINGS,A.B.: Effect of Hormones on Alternate Bathways of Glucose Utilisation in Isolated Tissues. Recent Progr.Hormone Res. 16: 547 (1960)

2. AYRES,P.J., GARROD,O., TAIT,J.F., TAIT,S.A.S. and WALKER,G.: The Use of (16-H)Aldosterone in Studies on Human Peripheral Blood. Ciba Colloq.Endocr. 11: 309 (1957)

3. BEARN,A.G., KUNKEL,H.G. and SCATER,R.J.: The Problem of Chronic Liver Disease in Young Women. Amer.J.Med. 21: 3 (1956)

4. BEISEL,W.R., COS,J.J., HORTON,R., PING YU CHAO and FORSHAM,P.H.: Physiology of Urinary Cortisol Excretion. J.clin.Endocr. 24: 887 (1964)

5. BEISEL,W.R., DIRAIMONDO,V.C., CHAO P.Y., ROSNER,J. and FORSHAM,P.H.: The Influence of Plasma Protein Binding on the Extra-adrenal Metabolism of Cortisol in Normal, Hyperthyroid and Hypothyroid Subjects. Metabolism 13: 942 (1964)

6. BERLINER,D.L., SIVIM,H.E. and DOUGHERTY,T.F.: Metabolism of (4-^{14}C) Corticosterone Fibroblasts, Strain U 12-79. Biochim.Biophys.Acta 38: 184 (1960)

7. BIRKE,G.: The Role of the Liver in the Metabolism of 17-Ketosteroids and Corticosteroids in: MARTINI,G.A.: Aktuelle Probleme der Hepatologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 134 (1962)

8. BIRKE,G., DICZFALUSY,E. and PLANTIN,L.-O.: Steroidmetabolismen vid Leversjukdomar. Nord.Med. 61: 423 (1959)

9. BLISS,E.L., SANDBERG,A.A., NELSON,D.H. and EIK-NES,K.: The Normal Levels of 17-Hydroxy-corticosteroids in the Peripheral Blood of Man. J.clin.Invest. 32: 818 (1953)

10. BOOTH,M., DIXON,P.F., GRAY,C.H., GREENAWAY,J.M. and HOLNESS,N.J.: Protein Binding of Cortisol in Health and in Pregnancy. J.Endocr. 23: 25 (1961)

11. BOJESEN,E. and EGENSE,J.: Elimination of Endogenous Corticosteroids in Vivo. The Effects of Hepatectomy and Total Abdominal Evisceration in the Acutely Adrenalectomized Cat, and the Effect of Muscular Exercise and Insulin Administration on the Isolated Hindquarter Preparation. Acta Endocr.(Kbh.) 33: 347 (1960)

12. BONGIOVANNI,A.M. and EBERLEIN,W.R.: Determination, Recovery, Identification and Renal Clerance of Conjugated Adrenal Corticoids in Human Peripheral Blood.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 89: 281 (1955)

13. BRUINVELS,J.: A Simple Method for Separation of Aldosterone, Hydrocortisone and Corticosterone.
Experientia (Basel) 19: 55 (1963)

14. BUSH,J.E. und MAHESH,V.R.: Metabolism of 11-oxygenated Steroids. 1.Influence of the A/B-ring Junction on the Reduction of 11-oxogroups.
Biochem.J. 71: 705 (1959)

15. CHEN,P.S., MILLS,J.H. and BARTTER,F.C.: Ultrafiltration Studies of Steroidprotein Binding.
J.Endocr. 23: 129 (1961)

16. COPE,C.L.: Adrenal Steroids and Disease.
London: Pitman 827 (1965)

17. COPE,C.L. and BLACK,E.G.: The Behavior of ^{14}Cortisol in Man. Estimation of Cortisol Production Rate.
Clin.Sci. 17: 147 (1958)

18. COPE,C.L. and BLACK,E.G.: The Reliability of Some Adrenal Function Tests.
Brit.Med.J.: 1117 (1959)

19. COPE,C.L. and HARRISON,R.J.: Effect of 9-flurohydrocortison on Adrenal Hyperfunction in Cushing's Syndrome.
Brit.Med.J.: 457 (1955)

20. CREUTZFELDT,W. und DEUTICKE,U.: Influence of Adrenal Extirpation, Adrenal Hormones and Glucagon on the Insulin-sensivity of Eviscerated Rats.
Acta Endocr.(Kbh.) 39: 262 (1962)

21. CREUTZFELDT,W.: Klinische Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und Leber.
Acta hepato-splenol. (Stuttgart) 59: 156 (1959)

22. DAUGHADAY,W.H.: Binding of Corticosteroids by Plasma Proteins.
J.clin.Invest. 37: 511 (1958)

23. DAUGHADAY,W.H.: Steroid Protein Interactions.
Physiol.Rev. 39: 885 (1959)

24. DAUGHADAY,W.H., BREMER,R. and COLLINS,C.H.: Binding of Corticosteroids by Plasma Proteins I.Dialysis Equilibrium and Renal Clearance Studies.
J.clin.Invest. 35: 1428 (1956)

25. DAUGHADAY,W.H., HOLLOSZY,J. and MARIZ,J.K.: Binding of Corticosteroids by Plasma Proteins.
J.clin.Endocr. 21: 53 (1961)

26. DAUGHADAY,W.H. and MARIZ,J.K.: Corticosteroid-binding Globulin: Its Properties and Quantitation.
Metabolism 10: 937 (1961)

27. DEGENHARDT,G., HÜBENER,H.J., ALESTER,J.: On the Mechanism of Action of Glucocorticoids. Hoppe-Seylers Z. physiol.Chem. 323: 278 (1961)

28. DOE,R.P., FLINK,E.B. and GOODSELL,M.G.: Relationship of Diurnal Variation in 17-Hydroxycorticosteroid Levels in Blood and Urine to Eosinophils and Electrolyte Excretion. J.clin.Endocr. 16: 196 (1956)

29. ENGEL,E., HELMREICH,M.L., HERTOGHE,J. and BORTH,R.: Variations du taux plasmatique des 17-hydroxycorticosteroides au cours du nyethémère et après administration d'ACTH. Sem.Hôp.Paris 31: 70 (1955)

30. FAJANS,S.S. and CONN,J.W.: The Early Recognition of Diabetes. Ann.N.Y. Ac.Sci. 82: 208 (1959)

31. FIEGEL,G., BARGHEER,R., HEINDORF,M., FISCHER,R., MICHALIK,E.: Der Corticoid-Glucosetest zur Verifizierung des latenten Diabetes mellitus. Med.Welt 25: 1408 (1965)

32. FIEGEL,G. und GUTTMANN,W.: Der Korticoid-Glucose-Toleranztest. Münch.med.Wschr. 110: 214 (1968)

33. FLOAD,C., LAYNE,D.S., RAMCHARAN,S., ROSSIPAL,E., TAIT,J.F. and TAIT,S.A.S.: An Investigation of Urinary Metabolites and Secretion Rates of Aldosterone and Cortisol in Man and a Description of Methods for their Measurement. Acta Endocr.(Kbh.) 36: 237 (1961)

34. FUKUSHIMA,D.K., BRADLOW,H.L., HELLMAN,L., ZUMOFF,B. and GALLAGHER,T.F.: Metabolic Transformation of Hydrocortisone-4-C^{14} in Normal Men. J.biol.Chem. 235: 2246 (1960)

35. GEMZELL,C.A.: Variations in Plasma Levels of 17-Hydroxycorticosteroids in Mother and Infant Following Parturition. Acta Endocr.(Kbh.) 17: 100 (1954)

36. GERDES,H. und STAIB,W.: Eine einfache spezifische Methode zur fluorometrischen Bestimmung von freiem Cortisol nach dünnschichtchromatographischer Isolierung aus Harn. Klin.Wschr. 43: 744 (1955)

37. GOLD,N.J.: Partial Characterisation of the Metabolites of Cortisol-4-C-14 in the Dog. II.The Totally Hepatomized Dog. J.biol.Chem. 236: 1930 (1961)

38. GOTO,Y., KATO,J., TAKANAMI,A., OHNEDA,A.: Detection of Prediabetes by Glucose-Tolerance-test Sensitised by Prednisolone. Lancet 2: 461 (1960)

39. HELLMAN,H., BRADLOW,H.L., ZUMOFF,B., FUKUSHIMA,D.K. and GALLAGHER,T.F.: Thyroid-androgen Interrelations and the Hypocholesterenic Effect of Androsterone.
J.clin.Endocr. 19: 936 (1959)

40. HENNING,H.V., SEIFFERT,J., SEUBERT,W.: Cortisol induzierter Anstieg der Pyruvatcarboxylaseaktivität in der Rattenleber.
Biochim.Biophys.Acta 77: 345 (1963)

41. HÜBENER,H.J.: The Physiological Function of Adrenal Cortex Hormones as Enzymatic Inductors.
Dtsch.med.Wschr. 87: 438 (1962)

42. HÜBENER,H.J. und STAIB,W.: Die Mechanismen zur Inaktivierung von Nebennierenrinden-Hormonen.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 76 (1962)

43. HÜBENER,H.J. und STAIB,W.: Steuermechanismen der Nebennierenrinden-Hormonsekretion.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 40 (1962)

44. HÜBENER,H.J. und STAIB,W.: Mechanismen zur Inaktivierung von Nebennierenrinden-Hormonen.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 74 (1962)

45. JOPLIN,G.F., FRASER,R., KEELEY,K.J.: Prednisone-Glucosuriatest for Prediabetes.
Lancet 2: 67 (1961)

46. KARLSON,P.: Mechanisms of Hormone Action. A Nato Advanced Study Institute; Meersburg/Bodensee.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 275 (1965)

47. KARLSON,P. und SEKERIS,C.E.: Biochemical Mechanisms of Hormone Action.
Acta Endocr.(Kbh.) 53: 505 (1966)

48. KLINK,D. und ESTRICH,D.: Plasma Insulin Concentration in Cushing's Syndrome and Thyrotoxicosis.
Clin.Res. 12: 354 (1964)

49. LAYNE,D.S., MEYER,C.J., VAISHWANAR,P.S. and PINCUS,G.: The Secretion and Metabolism of Cortisol and Aldosterone in Normal and in Steroid-treated Women.
J.clin.Endocr. 22: 107 (1962)

50. LISBOA,B.P.: Separation and Characterization of ^{4}-3 Ketosteroids of the Pregnane-Series by Means of Thin-Layer Chromatography.
Acta Endocr.(Kbh.) 43: 47 (1963)

51. MARTINI,G.A.: Some Endocrine Changes in Liver Disease.
Med.J. 39: 205 (1963)

52. MIGEON,C.J., GREEN,O.C. and ECKERT,J.P.: Study of Adrenocortical Functions in Obesity.
Metabolism 12: 718 (1963)

53. MIGEON,C.J., SANDBERG,A.A., DECKER,H.A., SMITH,D.F., PAUL,A.L. and SAMUELS,L.T.: Metabolism of 4-C-14-Cortisol in Man: Body Distribution and Rates of Conjugation. J.clin.Endocr. 16: 1137 (1956)

54. MILLS,J.H., SCHEDL,H.P., CHEN,P.S.Jr. and BARTTER,F.C.: The Effect of Oestrogen Administration on the Metabolism and Protein Binding of Hydrocortisone. J.clin.Endocr. 20: 515 (1960)

55. MLYNARYK,P., GILLIES,R.R., MURPHY,B. and PATTEE,C.J.: Cortisol Production Rates in Obesity. J.clin.Endocr. 22: 587 (1962)

56. NEUSS,O.: Statistik und Berechnung in der Medizin. Materia Medica Nordmark 15: 657-683 (1965)

57. OKA,M.: Effect of Myocardial Infarction and Stenocardia on the Level of 17-Hydroxycorticosteroids in Plasma. Acta med.scand. 156: 227 (1956)

58. OKA,M., ÖSTERLUND,K., PAATELA,M. and WASZ-HÖCKERT,O.: Adrenocortical Capacity in the Acute Stage of Tuberculous Meningitis. Acta Endocr.(Kbh.) 24: 402 (1957)

59. PEKKARINEN,A., KASANEN,A.: Plasma Level, Urinary Excretion and Clearance of 17-OHCS in Renal Patients after Intravenous Cortisol Injection. Acta Endocr.(Kbh.) 38: 13 (1961)

60. PETERSON,R.E.: Adrenocortical Steroid Metabolism and Adrenal Cortical Function in Liver Disease. J.clin.Invest. 39: 320 (1960)

61. PETERSON,R.E., WYNGAARDEN,J.B., GUERRA,S.L., BRODIE,B.B. and BUNIM,J.J.: The Physiological Disposition and Metabolic Fate of Hydrocortisone in Man. J.clin.Invest. 34: 1779 (1955)

62. POPPER,H., SCHAFFNER,F.: Die Leber, Struktur und Funktion. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1961)

63. RAUSCHKOLB,E.W., FARRELL,G.L., KOLETSKY,S.: Aldosterone Sekretion after Hypophysektomy. Amer.J.Physiol. 184: 55 (1956)

64. REICHSTEIN,T.: Chemie des Cortins und seiner Begleitstoffe. Erg.Vitam.Hormon.Forsch. 1: 334 (1938)

65. ROSNER,J.M., COS,J.J., BIGLIERI,E.G., HANE,S. and FORSHAM,P.H.: Determination of Urinary Unconjugated Cortisol by Glass Fiber Chromatography in the Diagnosis of Cushing's Syndrome. J.clin.Endocr. 23: 820 (1963)

66. SAFFRAN,M., SCHALLY,A.V.: In Vitro Bioassay of Corticotropin Modification and Statistical Treatment.
Endocr. 56: 523 (1955)

67. SCHEDL,H.P.: Steroid Hormone Metabolism in Liver Disease. in MARTINI,G.A.: Aktuelle Hepatologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 141 (1962)

68. SCHEDL,H.P., BEAN,W.B., FRANKLIN,M., DITTO,K.: Excretion of Unconjugated Urinary Corticosteroids in Patients with Liver Disease.
Metabolism 9/11: 971 (1960)

69. SCHEDL,H.P., CHEN,P.S.Jr., GREENE,G. and REDD,D.: The Renal Clearence of Plasma Cortisol.
J.clin.Endocr. 19: 1223 (1959)

70. SCHWARZ,K., WEINGES,K.F., EYMER,K.P. und KOPETZ,K.: Das Verhalten der insulinähnlichen Aktivität im Blut bei Patienten mit einem Cushing-Syndrom während einer Glucose-Doppelbelastung.
Verh.dtsch.Ges.in.Med. 68: 289 (1962)

71. SEKERIS,C.E.: Wirkung der Hormone auf den Zellkern.
Sonderdruck aus "18. Colloquium der Gesellschaft für physiologische Chemie vom 5. bis 8. April 1967 in Mosbach".

72. SLAUNWHITE,W.R.jr., LOCKIE,G.N., BLACK,N. and SANDBERG,A.A.: Inactivity in Vivo of Transcortin-bound Cortisol.
Science 135: 1062 (1962)

73. SLAUNWHITE,W.R. and SANDBERG,A.A.: Transcortin: a Corticosteroidbinding Protein of Plasma.
J.clin.Invest. 38: 384 (1959)

74. STEVENS,W., BERLINER,D.L. and DOUGHERTY,T.F.: Conjugation of Steroids by Liver, Kidney and Intestine of Mice.
Endocrinology 68: 875 (1961)

75. SWEAT,M.L.: Sulfuric Acid Induced Fluorescence of Corticosteroids.
Analyt.Chem. 26: 772 (1954)

76. TOMKINS,G.M.: Enzymatic Mechanisms of Hormone Metabolism.
1.Oxydation - Reduction of the Steroid Nucleus.
Recent Progr. Hormone Res. 12: 125 (1956)

77. TOMKINS,G.M.: The Enzymatic Reduction of ^{4}-3 Ketosteroids.
J.biol.Chem. 225: 13 (1957)

78. ULICK,S. and VETTER,K.K.: Identification of two C_{18} Oxygenated Corticosteroids Isolated from Human Urine.
J.biol.Chem. 237: 3364 (1962)

79. URQUHART,J.F., YATES,E. and HERBST,A.L.: Hepatic Regulation of Adrenal Cortical Function.
Endocrinology 64: 816 (1959)

80. VERMEULEN,A. and DEMEULENAERE,L.: Le rôle du foie dans le métabolisme des corticoides.
Rev.franç.Étud.clin.biol. 1: 398 (1956)

81. VOEGT,H. und WELLER,O.: Die Funktion der männlichen Keimdrüse und der Nebennierenrinde bei akuter Hepatitis und bei Lebercirrhose.
Dtsch.med.Wschr. 84: 1093 (1959)

82. WALDENSTRÖM,J.: Leber, Blutproteine und Nahrungseiweiß.
Dtsch.Z.Verdau.- u. Stoffwechselkr. Sonderband 1113 (1952)

83. WINTERSTEINER,O., PFEIFFNER,J.J.: Chemical Studies on Adrenal Cortex. Isolation of Several Physiologically Inactive Crystalline Compounds from Active Extracts.
J.biol.Chem. 111: 599 (1935)

84. WOLF,R., HEUPKE,G. : Hypercorticismus in der Regulationsphase der Hepatitis.
Münch.med.Wschr. 104/2: 940 (1962)

An dieser Stelle möchte ich
Herrn Prof.Dr.G.A.Martini für die Übernahme
des Korreferates und
Herrn Priv.Doz.G.Strohmeyer für die Überlassung
des Themas und die Übernahme des Referates
herzlichst danken.
Herrn Dr.H.Gerdes gilt für die Aufmerksamkeit
bei der Ausführung der Versuche und seinen
fachlichen Rat mein ganz besonderer Dank.

L e b e n s l a u f

Am 16.10.1941 wurde ich, Wil Wortmann, als Sohn des selbständigen Textilkaufmannes Willi Wortmann und seiner Ehefrau Lydia geb. Rudat in Mainz geboren.

Besuch der Volksschule in Mainz. Anschließend Besuch des Humanistischen Gymnasiums der Benediktiner in Ettal/Oberbayern. Dort 1961 Abschluß mit dem Abitur.

Anschließend Medizinstudium an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz. Dort Ablegung des Vorphysikums und des Physikums. Seit 1965 Studium an der Philipps-Universität in Marburg, wo ich im Dezember 1967 das Medizinische Staatsexamen bestand.

Vom 1.4.1968 an bin ich als Medizinalassistent an der Gynäkologischen Universitätsklinik Mainz tätig.

Meine akademischen Lehrer waren:

Berendes, Berthold, Bommer, Braun-Falco, Bredt, Buchholz, Dabelow, Dittrich, Dölle, Exner, Gedigk, Hamm, Hardewig, Heuser, Hildebrandt, Höhn, Jacob, Kern, Klages, Knauff, Kümmerle, Kuschinsky, Lang, Linneweh, Löhr, Mann, Martini, Du Mesnil, Mislin, Neurath, Pots, Rohen, Salfeld, Sauer, Schleyer, Schmid, Schriever, Schwaiger, Siegert, Siess, Süsse, Straßmann, Straub, Strohmeyer, Teller, Thews, Watzka

Tabelle I

PATIENT	LEBERFUNKTION	TRANSAMINASEN SGOT / SGPT	BILIRUBIN	EISEN	ALKALISCHE PHOSPHATASE
1) A.Ma. 56 Jahre	nicht durchgeführt (klin.Diag.: Verschlußikterus bei Lebercirrhose)	130/ 25/	12,6 8,9	200 150	132 97
2) A.Fr. 78 Jahre	fortschreitende Cirrhose	237/189 375/210	12,9 16,9	192 170	75
3) D.Kl. 29 Jahre	akute bis subchronische Hepatitis	288/330 220/330	14,4 9,2	307	82 76
4) G.Be. 53 Jahre	chronische Hepatitis	/170 / 65	2,4 1,8	275	44 35
5) G.Fr. 46 Jahre	Hepatopathie mit Cholostase wahrscheinlich: beginnende Hepatitis	246/109 / 30	3,8 1,2	54 55	163
6) H.Da. 42 Jahre	subakute Hepatitis mit beginnender Cholostase	250/330 420/300	7,o	51	51
7) H.Ka. 40 Jahre	nicht durchgeführt (klin.Diag.: akute Hepatitis)	74/140 120/174	1,5 2,6	204 204	34 42
8) H.Er. 47 Jahre	chronisch-subakute Hepatitis	306/240 354/225	13,o 14,2	272 246	46 50
9) K.Wi. 67 Jahre	chronische Hepatitis	180/345 30/ 62	3,2 1,9	210	66 33
10) K.Ma. 68 Jahre	nicht durchgeführt (klin.Diag.: akute Hepatitis)	375/252 190/169	11,3 4,5	326	88 108

LEBERERKRANKUNGEN IN DER FAMILIE	EIGENE ALTE LEBERERKRANKUNG	DIABETES IN DER FAMILIE	EIGENER DIABETES
nicht bekannt	1938: Gallen-koliken 1962: Gallen-koliken	bekannt	seit 1965 bekannt
nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht vorhanden
nicht bekannt	1963: Ikterus	nicht bekannt	nicht vorhanden
nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht vorhanden
nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht vorhanden
nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht vorhanden
nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht vorhanden
nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht vorhanden
nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht vorhanden
nicht bekannt	1942: Gallen-koliken	nicht bekannt	nicht vorhanden

PATIENT	LEBERPUNKTION	TRANSAMINASEN SGOT / SGPT	BILIRUBIN	EISEN	ALKALISCHE PHOSPHATASE
11) K.Ha. 15 Jahre	chronisch-subchronische Hepatitis	858/900 1080/960	9,6 7,2	89	46
12) M.El. 78 Jahre	subakute Hepatitis	375/522 450/285	13,1 9,8	144	33 27
13) P.Al. 64 Jahre	fortschreitende Lebercirrhose	420/160 264/234	13,5 17,5	100	121 42
14) S.Ka. 65 Jahre	Hepatopathie mit Cholostase evtl.chronische Pericholangitis	21/ 128/	4,o	218 116	141
15) S.Wi. 41 Jahre	nicht durchgeführt (klin.Diag.: Hepatitis epidemica)	540/510 252/300	16,4	267	13 37
16) S.Ka. 34 Jahre	nicht durchgeführt (klin.Diag.: chronische Hepatitis)	580/495 95/108	3,9 3,4	250 222	49 37
17) S.Ur. 44 Jahre	subakute Hepatitis	1000/485 895/405	11,5	148	39
18) T.An. 69 Jahre	im Fortschritt begriffener Umbau cirrhotischer Natur der Leber und Cholostase	905/260 49/	14,2 4,3	207	35 42
19) W.He. 65 Jahre	Hepatopathie mit Cholostase	85/ 33/	8,7 14,2	144	110 123
20) W.Ot. 44 Jahre	nicht durchgeführt (klin.Diag.: akute Hepatitis)	144/140 132/111	22,4 13,6	91 130	49 69

LEBERERKRANKUNGEN IN DER FAMILIE	EIGENE ALTE LEBERERKRANKUNG	DIABETES IN DER FAMILIE	EIGENER DIABETES
nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht vorhanden
nicht bekannt	1948: Cholecystektomie	bekannt	vorhanden
nicht bekannt	nicht bekannt	bekannt	nicht vorhanden
nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht vorhanden
nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht vorhanden
nicht bekannt	1947: Ikterus 1965: chronische hepatitis	nicht bekannt	nicht vorhanden
nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht vorhanden
nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht vorhanden
nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht vorhanden
nicht bekannt	nicht bekannt	bekannt	vorhanden

Tabelle II

PATIENT	TAGE NACH PRODROMI-BEGINN	FREIES CORTISOL IM HARN	GLUCOSECORTICOID-TEST
1) A.Ma. 56 Jahre	14	228	nicht durchgeführt
	33	11	wegen bestehendem
	40	34	Diabetes mellitus
2) A.Fr. 78 Jahre	7	63	17 Uhr: 204
	8	602	18 Uhr: 178
	9	69	
	18	12	
3) D.Kl. 29 Jahre	5	633	17 Uhr: 191
	6	627	18 Uhr: 217
	10	171	
	18	33	
	27	222	
4) G.Be. 53 Jahre	26	71	17 Uhr: 320
	35	39	18 Uhr: 340
5) G.Fr. 46 Jahre	7	654	17 Uhr: 264
	9	993	18 Uhr: 204
	10	223	
	12	241	
	19	42	
6) H.Da. 42 Jahre	11	1365	nicht verwertbar
	12	57	
	13	144	
7) H.Ka. 40 Jahre	10	1127	17 Uhr: 243
	11	1445	18 Uhr: 184
	12	48	
	21	99	
8) H.Er. 47 Jahre	21	380	17 Uhr: 230
	22	97	18 Uhr: 263
	29	67	
	31	64	
9) K.Wi. 67 Jahre	11	1372	17 Uhr: 190
	12	202	18 Uhr: 164
	13	96	
	35	49	
10) K.Ma. 68 Jahre	35	366	17 Uhr: 245
	53	38	18 Uhr: 192
11) K.Ha. 15 Jahre	7	265	17 Uhr: 224
	9	102	18 Uhr: 228
	15	28	

PATIENT	TAGE NACH PRODROMI-BEGINN	FREIES CORTISOL IM HARN	GLUCOSECORTICOID-TEST
12) M.El. 68 Jahre	10	68	nicht durchgeführt wegen bestehender diabetischer Stoffwechsellage
	11	63	
	12	99	
	13	68	
	14	41	
	16	122	
	17	97	
	19	40	
	20	39	
13) P.Al. 64 Jahre	90	841	17 Uhr: 155
	91	243	18 Uhr: 185
	92	72	
	93	112	
	95	39	
14) S.Ka. 65 Jahre	8	615	17 Uhr: 205
	15	20	18 Uhr: 195
	29	110	
15) S.Wi. 41 Jahre	13	1547	17 Uhr: 154
	14	816	18 Uhr: 189
	16	64	
	35	161	
16) S.Ka. 34 Jahre	7	435	17 Uhr: 155
	26	28	18 Uhr: 100
17) S.Ur. 44 Jahre	13	177	17 Uhr: 202
	14	125	18 Uhr: 184
	19	51	
18) T.An. 69 Jahre	10	544	17 Uhr: 400
	22	20	18 Uhr: 310
	32	34	
19) W.He. 65 Jahre	23	176	17 Uhr: 202
	51	21	18 Uhr: 182
20) W.Ot. 44 Jahre	14	1621	nicht durchgeführt wegen bestehendem Diabetes mellitus
	16	500	
	17	529	
	20	150	
	27	40	

Tabelle III

NORMALPERSONEN		STRESSPATIENTEN	
NAME	FREIES HARNCORTISOL	NAME	FREIES HARNCORTISOL
Ge.	56,3	Sch.	88,0
Ru.	58,1	Ne.	62,5
Kr.	78,3	Fu.	95,0
Al.	55,0	Gl.	108,5
Be.	72,2	Wü.	46,0
Ge.(II)	50,0	Wö.	68,0
M.	67,5	Ru.	42,5
Sch.	84,3	Di.	91,5
K.	55,1	Sch.(II)	83,2
Kn.	57,0	Pe.	100,7
Pe.	59,8	Wi.	75,0
St.	69,2	La.	52,3
Ki.	62,6		
Sch.	38,4		
Da.	64,5		
Ra.	49,0		
Ha.	45,6		
Br.	48,6		
Ro.	61,7		
St.	62,8		
Mittelwert:	59,8		76,1
Standard-abweichung:	S:± 5,8		± 9,45
Variabilitätskoeffizient	18,5 %		29,3 %